



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
Facultad de Medicina

**NUEVAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL ESTUDIO DE LA
DISPLASIA CORTICAL FOCAL INFANTIL: RESONANCIA
MAGNÉTICA DE 3T CON ANTENA MULTICANAL Y PET-FDG**

TESIS DOCTORAL

**Juan Álvarez-Linera Prado
2013**

**NUEVAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL ESTUDIO DE LA
DISPLASIA CORTICAL FOCAL INFANTIL: RESONANCIA
MAGNÉTICA DE 3T CON ANTENA MULTICANAL Y PET-FDG**

Trabajo de investigación que presenta

Juan Álvarez-Linera Prado

para optar al grado de Doctor en la Universidad Autónoma de Madrid
- Programa de Doctorado en Neurociencia -

dirigido por la Doctora

Carmen Cavada Martínez

Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid

Carmen Cavada Martínez, Catedrática de Anatomía Humana y Neurociencia en la Universidad Autónoma de Madrid,

HACE CONSTAR: Que Don Juan Álvarez-Linera Prado ha realizado bajo mi dirección su trabajo de Tesis Doctoral “NUEVAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL ESTUDIO DE LA DISPLASIA CORTICAL FOCAL INFANTIL: RESONANCIA MAGNÉTICA DE 3T CON ANTENA MULTICANAL Y PET-FDG”, que ha terminado con el mayor aprovechamiento.

Revisado el trabajo, quedo conforme con su presentación para ser juzgado.

Y para que surta los efectos oportunos, lo firmo en Madrid a diez de junio de dos mil trece.

A Elena

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el resultado de años de estrecha colaboración entre el Hospital Ruber Internacional (HRI) y el Hospital del Niño Jesús (HNJ) de Madrid. Por encima de las dificultades económicas y de los modelos sanitarios, muchos seguimos creyendo que lo más importante es la calidad de la asistencia al paciente. La epilepsia requiere un abordaje multidisciplinar y un ejemplo de ello es la Unidad de Epilepsia del HNJ, que integra muchos profesionales de distintas especialidades y hospitales: Neurocirugía, Neurofisiología, Neurología, Anatomía Patológica, Neuropsicología en el HNJ y Diagnóstico por Imagen en el HRI. Sin esa estrecha colaboración este proyecto no habría sido posible.

Los equipos los componen muchas personas y todas son necesarias para que el resultado sea bueno. No puedo nombrar a todos porque la lista de agradecimientos sería muy larga. Que esta mención sirva para agradecer a todos mis colaboradores su profesionalidad y apoyo, incluyendo al equipo de Técnicos Especialistas en Radiodiagnóstico del HRI y al equipo Administrativo, imprescindibles para que la RM y PET se adquirieran y lleguen a su destino. Para que todo funcione hace falta un buen Jefe de Servicio: Santiago Oliete me transmitió su visión de la Especialidad, en la que la calidad asistencial y la investigación se enriquecen mutuamente.

No podría decir que Carmen Cavada ha sido solo mi directora de tesis. Ha sido quien me animó, primero a pensar que nunca es tarde y después a empezar desde cero, desde los primeros papeleos a los cursos de doctorado y el Diploma de Estudios Avanzados. Más tarde me ayudó a no perder la ilusión por llegar hasta el final; por encima de la presión diaria del trabajo, puso un poco de orden y concierto en mi forma de funcionar y me brindó su apoyo y su amistad. Además, ha dirigido mi tesis.

Me resulta un poco extraño que Ángeles Pérez figure en los agradecimientos, porque en la práctica es coautora de esta tesis. No podría decir que seleccionó los pacientes para realizar los estudios de imagen, porque realmente luchó para conseguir que por encima de todo, sus pacientes tuvieran las mejores oportunidades de diagnóstico y tratamiento. Aunque no estaba en los objetivos de esta tesis valorar la influencia del conocimiento de los datos electroclínicos en el diagnóstico por imagen, parte de la alta sensibilidad que se ha conseguido se debe al trabajo de Ángeles.

Este trabajo procede de un protocolo prequirúrgico. No hace falta explicar el papel de la Neurocirugía. Además de dar sentido al proyecto, con una serie quirúrgica de primera línea, Francisco Villarejo realizó otras muchas operaciones fuera del quirófano, imprescindibles para la supervivencia del proyecto.

Mis grandes lagunas en estadística se han ido rellenando en los últimos tiempos gracias a Adolfo Jiménez, que además de enseñarme teoría y práctica a pie de obra, me ayudó a diseñar el método más conveniente y ejecutó los programas adecuados.

Todo ello sin perder su buen humor. José Javier Sánchez Hernández supervisó y corrigió después todos los aspectos estadísticos de la tesis.

He compartido algunos de los casos con mis compañeros de Neurología del HRI, Antonio Gil Nagel y Rafael Toledano, de quienes aprendo siempre, no solamente a hacer diagnósticos sino a pensar qué hacer cuando no hay diagnóstico, y a veces a mirar con otra perspectiva para ver lo que no se había visto.

Si algo caracteriza a nuestra especialidad, es la lectura de la imagen; no sólo la lectura, pero sin lectura no hay especialidad. Y alguien que se lo lee todo, es José Escribano, que no sólo leyó las RM de 3T para el estudio interobservador, sino que leyó muchas otras RM para que yo pudiera hacer otras cosas y además se leyó el texto de principio a fin para corregir el estilo.

Los estudios con PET fueron realizados y leídos por José Boan, quien además leyó conmigo la fusión PET-RM, tal como hacemos diariamente, aprendiendo uno del otro. Un buen ejemplo de la sinergia entre Radiología y Medicina Nuclear que en el futuro ya no será sinergia, sino seguramente algo más sólido.

He disfrutado de algunas reuniones más o menos informales con Roberto Colom, quien leyó los primeros borradores. Más que corrector de estilo, debería decir que fue inductor de estilo. Algunos de los pasajes del texto, que por supuesto negaré, están inspirados en algunas de nuestras -caóticas y aparentemente desprovistas de contenido- conversaciones en comedores ignotos.

Volviendo al principio, este trabajo ha sido parcialmente financiado por el FIS (Fondo de Investigaciones Sanitarias), ya que muchos de los estudios realizados para el HNJ forman parte de un proyecto en marcha, cuya Investigadora Principal es Ángeles Pérez y en el que soy colaborador.

Madrid, 10 de junio de 2013

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABREVIATURAS	3
INTRODUCCIÓN	5
EPILEPSIA REFRACTARIA INFANTIL	7
EVALUACIÓN PREQUIRÚRGICA EN LA EPILEPSIA REFRACTARIA INFANTIL	9
Exploración Neurológica	10
Electroencefalograma	10
Neuroimagen Estructural	11
Neuroimagen Funcional	12
Electroencefalograma Intracraneal	13
Evaluación Neuropsicológica	13
Conclusiones	13
DISPLASIA CORTICAL FOCAL (DCF)	14
Datos Electroclínicos en la DCF	21
DCF Aislada (Tipo I)	22
DCF Asociada a Lesiones (Tipo III)	23
DCF Tipo II	24
Displasia de Fondo de Surco	26
IMAGEN ESTRUCTURAL EN LA DCF	29
El Protocolo de Epilepsia	29
RM de 3T en Epilepsia	36
RM Estructural en la DCF	42
Resumen y Situación Actual	46
IMAGEN FUNCIONAL: PROTOCOLO DE EPILEPSIA	49
FUSIÓN PET-RM EN DCF	55
PLATEAMIENTO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
PLANTEAMIENTO	61
HIPÓTESIS	63
OBJETIVOS	63
MATERIAL Y MÉTODOS	65
DISEÑO	67
SELECCIÓN DE CASOS	67
PROTOCOLO DE RM 1,5T	68
PROTOCOLO DE RM 3T	68
PROTOCOLO DE PET	69
FUSIÓN PET-RM	69
DIAGNÓSTICO DE DCF	70
Lectura de las Imágenes	71
Signos de DCF en la RM 3T	72
Análisis del PET	76
Lectura de la Fusión PET-RM	77
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	80
Fiabilidad	80
Validez	81

RESULTADOS	83
PORCENTAJES DE DETECCIÓN	85
Grupo General	85
Grupo de Pacientes Operados	85
Grupo de Pacientes No Operados	86
Efecto de la Lectura por un Experto	86
Efecto del Tamaño	86
COMPARACIÓN DE TÉCNICAS	87
Porcentajes de Detección General	87
Rendimiento Comparativo y Mejor Combinación de Técnicas	87
PORCENTAJES DE DETECCIÓN SEGÚN EL TIPO DE DCF	89
DCF Tipo I	89
DCF Tipo II	89
Diferencias	89
Efecto del Tamaño	90
SEMIOLOGÍA	91
Validez de los Signos Intra- e Inter-Sujeto	91
Frecuencias de los Signos	91
Diagnóstico Diferencial de las DCF Tipo I y II	92
Signos en las DCF Tipo I y II	92
Sensibilidad y Especificidad de los Signos	93
Regresión Lineal – Mejor Combinación de Signos	93
Curvas ROC	93
DISPLASIA DE FONDO DE SURCO	94
Frecuencia	94
Porcentajes de Detección	95
Frecuencia de Signos	95
DISCUSIÓN	97
COMPROBACIÓN DE LOS CASOS	99
CAPACIDAD DE DETECCIÓN DE RM 1,5 T, RM 3T Y PET-RM	103
RM	103
PET	109
Efecto de Lectura por Experto	114
Efecto del Tamaño	115
Efecto del Tipo de DCF	119
Mejor Combinación de Técnicas	123
TIPIFICACIÓN DE LAS DCF EN RM 3T Y PET-RM	125
Antecedentes y Estado Actual	125
Validez de los Signos en RM	134
Frecuencia de los Signos en RM según Tipo de DCF	134
Combinación de Signos RM más Eficiente	143
Aportación del PET y de la Fusión PET-RM	145
DCF de Fondo de Surco	149
LIMITACIONES	154
PERSPECTIVAS	155
REFERENCIAS	159
CONCLUSIONES	181
ANEXO I	185

RESUMEN

La Displasia Cortical Focal (DCF) es la primera causa de epilepsia refractaria en niños, es motivo importante de discapacidad y además comporta riesgo para el desarrollo cerebral. En muchos casos se plantea el tratamiento quirúrgico, que exige una valoración exhaustiva para localizar la lesión y determinar si la resección es factible y conveniente. Pero las DCF son difíciles de detectar, a diferencia de otras causas de epilepsia como la Esclerosis Temporal Medial (ETM) o los tumores.

Las DCF se han clasificado recientemente; las clasificaciones más aceptadas admiten dos tipos principales, las DCF tipo I y tipo II, que presentan características diferenciales, tanto clínico-radiológicas como de pronóstico quirúrgico, por lo que es importante su tipificación. Pero existe un importante solapamiento entre ambos tipos, incluyendo la semiología en neuroimagen.

La técnica primordial para detectar una DCF es la resonancia magnética (RM), utilizando protocolos específicos de alta resolución. Cuando la RM no aporta información suficiente, es necesario utilizar estudios de imagen funcional. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) se está utilizando cada vez con más frecuencia como complemento a la RM, ya que la alternativa, el SPECT (Single Photon Emission Tomography) ictal, conlleva problemas técnicos y logísticos importantes que limitan su realización.

En los últimos años, la RM de 3T ha demostrado un gran potencial en epilepsia, debido a su mayor sensibilidad para detectar lesiones pequeñas o sutiles, aunque su utilización todavía está restringida, debido a su mayor costo y menor accesibilidad. Además, algunos trabajos recientes indican que la fusión de la RM con el PET aumenta el rendimiento en el diagnóstico de las DCF, aunque no hay trabajos publicados que hayan realizado la fusión de RM de 3T y PET.

La hipótesis principal de este trabajo es que la RM de 3T puede aportar información adicional significativa en el diagnóstico de las DCF respecto a la RM de 1,5T, y que, además, la fusión de RM de 3T y PET puede mejorar los resultados obtenidos de forma separada por ambas técnicas.

Los objetivos principales de este trabajo fueron analizar la capacidad de detección de DCF mediante RM de 1,5T, RM de 3T, PET y fusión PET-RM en una población pediátrica. Los objetivos secundarios fueron la valoración de las posibles diferencias entre DCF tipo I y II utilizando la RM de 3T y el PET, así como la fusión de ambos.

Se realizó un estudio retrospectivo de 72 casos con diagnóstico final de DCF: en 50 casos confirmado por el examen anatomopatológico y en 22 casos mediante la congruencia entre los datos electroclínicos y una alteración focal en la fusión PET-RM. Se analizaron los datos de la RM de 1,5T que aportaban los pacientes así como los obtenidos por la valoración independiente de RM de 3T, PET y la fusión de ambos. Los resultados confirmaron la hipótesis de que la RM de 3T es capaz de detectar más DCF que la RM de 1,5T y que la fusión PET-RM mejora aún más el resultado. En cuanto a la tipificación, la RM de 3T, al detectar mejor algunos signos de DCF, mejora la tipificación de las DCF respecto a la RM de 1,5T. La combinación de signos en RM de 3T con los de la fusión PET-RM fue la técnica más eficiente, distinguiendo ambos tipos de DCF con alta sensibilidad y especificidad.

Las conclusiones principales del estudio son: 1) la RM de 3T es claramente superior a la RM de 1,5T en la detección de DCF, por lo que en niños con epilepsia refractaria y RM de 1,5T no concluyente, estaría indicado realizar una RM de 3T. 2) La combinación de la RM de 3T y PET, incluyendo la fusión de ambas es la técnica más eficiente para detectar DCF y tipificar las DCF, lo que ayuda a tomar decisiones importantes, ya que las DCF tipo II, más pequeñas y mejor definidas, pueden ser operadas con más facilidad y su pronóstico es más favorable.

ABREVIATURAS

AP: Anatomía Patológica
BOLD: *Blood Oxygen Level Dependent*
BORR: Borrosidad del margen cortical
CI: Coeficiente Intelectual
CT: *Computed Tomography* (Tomografía Computarizada)
DCF: Displasia Cortical Focal
DCF-FS: Displasia (cortical focal) de Fondo de Surco
DEI: Descargas Epileptiformes Interictales
DNT: *Disembrioplastic Neuroepithelial Tumor*
DTI: *Diffusion Tensor Imaging*
EH: Esclerosis Hipocampal
ELT: Epilepsia del Lóbulo Temporal
ENGR: Engrosamiento cortical
EPI: *Echo Planar Imaging*
ETM: Esclerosis Temporal Medial
FAE: Fármaco Antiepiléptico
FDG: Flúor Deoxi-Glucosa
FDS: Fondo De Surco
FLAIR: *Fluid Attenuated Inversion Recovery*
FOV: *Field of View*
FSE: *Fast Spin Echo*
GE: *Gradient Echo*
HST: Hiperseñal Sutil en Sustancia Blanca
HYC: Hiperseñal Yuxtacortical
ILAE: *International League Against Epilepsy*
IR: Inversión Recuperación
LE: Lesión Epileptógena
MDC: Malformación del Desarrollo Cortical
MPVR: *Multiplanar Volume Reconstruction*
PET: *Positron Emission Tomography*
RM: Resonancia Magnética
RSR: Relación Señal/Ruido
SEEG: Estereoencefalografía
SISCOM: *Subtraction Ictal SPECT Coregistered to Magnetic Resonance Imaging*
SPECT: *Single Photon Emission Tomography*
SPGR: *Spoiled Gradient Recalled*
TE: Tiempo de Eco
TFCD: Displasia Cortical Focal de Taylor
TI: Tiempo de Inversión
TLS: *Temporal Lobe Sclerosis*
TMT: *Transmantle Sign*
TR: Tiempo de Repetición
VBM: *Voxel Based Morphometry*
VEEG: Video-EEG
ZDF: Zona de Déficit Funcional
ZE: Zona Epileptógena
ZI: Zona Irritativa
ZO: Zona de Origen de las Crisis
ZS: Zona Sintomatogénica

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los mayores retos de la medicina actual por su frecuencia y por sus consecuencias socio-sanitarias. A pesar del desarrollo durante los últimos años de nuevos fármacos antiepilépticos (FAEs), aproximadamente el 30% de los pacientes son resistentes al tratamiento médico (Brodie and Dichter, 1996). Los pacientes con epilepsia refractaria son de muy difícil manejo y requieren un enfoque multidisciplinar en unidades especializadas. Cuando, una vez reevaluado el paciente, se confirma que se trata de una epilepsia focal refractaria, la cirugía es la mejor opción, y aunque el pronóstico de cada sujeto depende de múltiples factores, los más importantes son la identificación de una lesión estructural definida, responsable de las crisis, y la posibilidad de una resección lo más completa posible sin secuelas funcionales importantes. Por tanto, el objetivo principal en la evaluación pre-quirúrgica será localizar el área cortical que produce las crisis y sus relaciones anatomo-funcionales.

Las crisis recurrentes afectan al 1-2% de la población infantil (Hauser and Kurland, 1975) y son una causa importante de discapacidad y deterioro de la calidad de vida (van Empelen et al., 2005). Además, tanto las crisis repetidas como la terapia con FAEs comportan un riesgo para el desarrollo cerebral (Laurent and Arzimanoglou, 2006) (Bittigau et al., 2002). Son estos factores los que han llevado a considerar la opción del tratamiento quirúrgico en la epilepsia infantil refractaria.

En la epilepsia infantil la cirugía se considera hoy una opción similar a la cirugía en epilepsia de adultos (Wyllie et al., 1998) (Leiphart et al., 2001) (Bittar et al., 2002), debido sobre todo al desarrollo de mejores técnicas de estudio prequirúrgico y a la mejora de los resultados de la cirugía. La epilepsia infantil presenta características específicas, entre ellas la plasticidad cerebral, que es mayor en edades más tempranas y permite una mejor adaptación funcional al procedimiento quirúrgico (Cossu et al., 2008). Además, las crisis de comienzo más precoz se asocian con deterioro cognitivo (Czochanska et al., 1994), sin olvidar la morbi-mortalidad asociada a las crisis (Nashef et al., 1995). Además de la evidencia creciente de que la cirugía puede controlar las crisis infantiles en un alto porcentaje de casos (Wyllie et al., 1998) (Cossu et al., 2008) (Harvey et al., 2008) (Lerner et al., 2009), el control precoz de las crisis puede mejorar el desarrollo psicomotor y la conducta (Vasconcellos et al., 2001) así como la inserción social (Loring and Meador, 2004). En suma, los niños con epilepsia focal refractaria requieren una evaluación lo más precoz posible y, además, la cirugía es hoy una opción tan relevante como en el caso de los adultos (Cross, 2002).

EPILEPSIA REFRACTARIA INFANTIL

Las causas de epilepsia focal refractaria en niños presentan importantes diferencias respecto a los adultos. En una revisión sobre la cirugía de la epilepsia Engel, en base a un estudio multicéntrico en adultos que incluía 8234 casos quirúrgicos, mostró que las resecciones temporales constituían el 66% de los procedimientos y que el hallazgo más frecuente en la anatomía patológica (AP) era la esclerosis temporal medial (ETM) (Engel, 1996). Sin embargo, la revisión de la International League Against Epilepsy (ILAE) (Harvey et al., 2008), que analizó 560 pacientes pediátricos, mostró que la ETM solamente constituyó el 6.5% de los casos y que la causa más

frecuente fue la Displasia Cortical Focal (DCF). En la serie de Cleveland (Wyllie et al., 1998), que incluyó 136 pacientes menores de 20 años, la frecuencia de ETM fue del 15% y la causa más común fueron las Malformaciones del Desarrollo Cortical (MDC) y los tumores relacionados con epilepsia (Tumor Neuroepitelial Disembrioplásico (DNT) y tumores neurogliales), que constituyeron el 57% en el grupo de adolescentes, el 70% en el grupo de preadolescentes y el 90% en los niños menores de 2 años. De forma similar, en la serie de Miami (Duchowny et al., 1998), que incluyó pacientes menores de 3 años, los tumores y las MDC constituyeron el 90% de los casos.

Las diferencias en etiología condicionan el tipo de cirugía, de tal manera que mientras que en adultos la cirugía más frecuente es la resección temporal anteromedial, en niños predominan las resecciones extratemporales y multilobares, que llegan a ser el 90% en menores de 2 años (Wyllie et al., 1998). Este hecho condiciona los resultados, ya que, en general, el pronóstico postquirúrgico [según la clasificación de Engel (Engel JJ, 1993)], es mejor en lobectomías temporales: en adultos, en que predomina la ETM, el porcentaje de pacientes libres de crisis (Engel 1) llega al 80% de forma similar a la serie pediátrica de Cleveland (Wyllie et al., 1998) en la que llega al 78%, resultado significativamente diferente de la cirugía extratemporal o multilobar donde el porcentaje de pacientes libres de crisis es del 54% (Wyllie et al., 1998). Por otro lado, esta serie de Cleveland no mostró diferencias significativas en los resultados en función de la edad, aunque sí en función de la etiología, con un pronóstico claramente mejor en el caso de los tumores (82% de Engel 1), seguido de la ETM (67%), y con el peor resultado en las DCF (52%). No obstante, la edad puede condicionar indirectamente el pronóstico, ya que la etiología varía con la edad.

En consecuencia, además de localizar una lesión estructural y sus implicaciones funcionales, es relevante determinar la etiología y la extensión de la lesión, lo que conduce a subrayar la importancia de la evaluación prequirúrgica. De hecho, las series más recientes sobre cirugía de DCF muestran resultados significativamente mejores (Harvey et al., 2008) a los de la década anterior, debido, en gran parte, al desarrollo de la evaluación prequirúrgica.

En cuanto a la morbi-mortalidad, la edad también condiciona algunas particularidades. Por un lado, la mortalidad se ha estimado en alrededor del 1% (Wyllie et al., 1998) y es más alta en menores de 2 años donde hay mayor frecuencia de cirugías extensas y los pacientes son más vulnerables. La mortalidad quirúrgica no ha de ser valorada aisladamente, sino que se debe considerar la mortalidad que suponen las crisis incontroladas que se ha estimado en 1:295/año (Nashef et al., 1995). Por tanto, la mortalidad quirúrgica puede estar contrarrestada por la disminución de la mortalidad a largo plazo (Sperling et al., 1999). Por otro lado, la edad supone una ventaja en cuanto a la morbilidad de la cirugía, debido a la mayor plasticidad cerebral. La resección de corteza cerebral funcionalmente “elocuente” tiene menores consecuencias a medida que disminuye la edad (Peacock WJ, 1991); además, cuando el cerebro se desarrolla con una lesión en un área elocuente, suele haber transferencia funcional hacia zonas de parénquima

sano (Wyllie, 1998), lo que facilita la resección, mejorando así el resultado quirúrgico sin aumentar el riesgo de secuelas funcionales.

Otra particularidad relacionada con la edad es la influencia de las crisis en el desarrollo de los pacientes pediátricos. Mientras que en adultos el principal objetivo del control de las crisis es la posibilidad de mantener una vida independiente, en niños existen otros objetivos que pueden ser más importantes aún, tales como aliviar una epilepsia catastrófica, reanudar el desarrollo psicomotor retardado o mejorar una conducta deteriorada. El comienzo de las crisis antes de los 2 años es un factor de riesgo para retraso mental y ese riesgo es proporcional a la frecuencia de las crisis, probablemente por su efecto negativo sobre el desarrollo del cerebro (Huttenlocher and Hapke, 1990).

En resumen, la epilepsia refractaria infantil presenta características propias, abundando las MDC y las lesiones extensas de localización extratemporal, que son un reto para la evaluación prequirúrgica y pueden empeorar el pronóstico. Además, aunque los riesgos de la cirugía pueden ser importantes, también pueden serlo los beneficios, por lo que suele recomendarse operar cuando antes. La conclusión es que la evaluación pre-quirúrgica tiene especial importancia en la epilepsia refractaria infantil, aunque pueda implicar una complejidad mayor que en los adultos, por lo que debe ser un proceso extraordinariamente cuidadoso realizado en centros especializados.

EVALUACIÓN PREQUIRÚRGICA EN LA EPILEPSIA REFRACTARIA INFANTIL

La cirugía de la epilepsia se basa en 3 criterios fundamentales:

- 1) Fármaco-resistencia. Aproximadamente el 30% de los pacientes epilépticos no responden a los FAEs, y el porcentaje es mayor (hasta el 40%) cuando se trata de epilepsia sintomática o criptogénica (Kwan and Brodie, 2000). Además, los niños con efectos secundarios incapacitantes debido a los FAEs pueden ser candidatos quirúrgicos (Cross et al., 2006).
- 2) Posibilidad de resección quirúrgica sin efectos adversos prohibitivos. Las posibles secuelas deben valorarse respecto al potencial beneficio de la cirugía.
- 3) Delimitación de la zona epileptógena (ZE) si se contempla una resección curativa.

El estudio prequirúrgico comienza con una evaluación clínica que plantea una hipótesis de localización del foco, basada en la semiología ictal y en la exploración neurológica. A partir de esta hipótesis, la evaluación prequirúrgica se centra en detectar y delimitar el origen de las crisis, es decir, la ZE, que es el área cortical necesaria y suficiente para la generación de éstas. La ZE es un área hipotética que se deduce de la congruencia de los datos electroclínicos y de neuroimagen, y se verifica postquirúrgicamente cuando el paciente queda libre de crisis. Cada exploración da lugar a una zona específica, que habitualmente se solapa con el resto, aunque no siempre coinciden exactamente, de tal manera que la ZE es el resultado del análisis de las diferentes zonas determinadas por las distintas exploraciones, una vez definidas y explicadas las coincidencias y posibles diferencias entre ellas.

La exploración clínica da lugar a la Zona Sintomatogénica (ZS), que es el área relacionada con la sintomatología, pero cuya resección total no es necesaria para curar las crisis. El Video-EEG (VEEG) mediante el EEG ictal junto con el interictal da lugar a la Zona de Origen de las Crisis (ZO), que es el área donde se originan las crisis y a la Zona Irritativa (ZI) que es el área donde aparecen descargas eléctricas inter-críticas, cuya resección no es estrictamente necesaria para curar las crisis. La RM estructural define la Lesión Epileptogénica (LE) que debe ser incluida en su totalidad para la eliminación de las crisis y la Neuroimagen Funcional (SPECT, PET) define la Zona de Déficit Funcional (ZDF) que es el área con alteración funcional visible mediante estas técnicas, habitualmente mayor que la ZE.

Cuando existe coincidencia entre la ZS, ZO y LE, es decir entre la exploración electroclínica y la lesión estructural, entonces puede definirse la ZE. Sin embargo, puede no existir una coincidencia suficiente exigiéndose entonces la colocación de electrodos profundos, muchas veces complementado con estudios

Exploración neurológica

La historia clínica puede ofrecer algunas claves importantes. Por ejemplo, en el caso de la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) el antecedente de crisis febriles indica que es más probable el origen medial que el neocortical. También en el caso de las auras, que son sensaciones subjetivas que resultan de la activación de la ZS, casi siempre solapada con la ZE, pero a veces de distinta localización, ya que suele producirse cuando la actividad en la ZE (que puede ser silente clínicamente) alcanza un área funcionalmente elocuente. Por ejemplo, las crisis con semiología del área motora suplementaria pueden ser producidas por un foco localizado en la región lateral frontal y desaparecen después de la resección lateral. Por tanto, aunque la ZS tiene utilidad en la identificación de la ZE, la resección de aquella no tiene por qué ser necesaria para la eliminación de las crisis. Además, la exploración neurológica es fundamental para identificar posibles signos focales o signos distintivos de síndromes neurocutáneos, muy útiles para el diagnóstico.

Electroencefalograma (EEG)

La monitorización de la clínica y el EEG es fundamental para descartar crisis no epilépticas y para localizar la ZS y eventualmente la ZE. Por ejemplo, la versión cefálica indica un foco en el hemisferio contralateral (lateralizadora) solamente si precede a una generalización secundaria (Bleasel A, 2000).

El EEG interictal define la ZI cuando se identifican descargas epileptiformes interictales (DEI) aunque esta zona suele ser mayor que la ZE y ocasionalmente puede no ser coincidente, sin que indique necesariamente un peor pronóstico, particularmente en el caso de los tumores (Morris et al., 1998). En la epilepsia extratemporal, las DEI pueden ayudar a la planificación de otros estudios, ya que aunque rara vez son localizadoras, frecuentemente son lateralizadoras, y, además, cuando son unifocales indican buen pronóstico postquirúrgico (Holmes et al., 2000).

Se ha sugerido que el EEG ictal puede localizar la ZE cuando más del 75% de los registros indican la misma región de origen de las crisis (Yoshinaga et al., 2004). En la epilepsia extratemporal son más comunes los ritmos rápidos focales, mientras que en la epilepsia temporal es más característica la actividad theta en el inicio de la crisis (Foldvary et al., 2001). En el caso de los niños, la existencia de crisis generalizadas no implica siempre un mal pronóstico (Wyllie et al., 2007). Así, por ejemplo, el síndrome de West puede ser consecuencia de una lesión focal (frecuentemente una MDC) con manifestación generalizada (Shields et al., 1992).

Neuroimagen Estructural

La principal técnica de Neuroimagen en la epilepsia es la RM estructural, ya que es la que define la LE. Sin embargo, lo primero que hay que tener en cuenta es que una lesión detectada en la RM no implica necesariamente que se trate de la LE y su significación debe ser interpretada con el resto de las exploraciones. De esta forma, cuando una lesión estructural es congruente con los hallazgos del EEG en el contexto clínico, puede planificarse la resección de la lesión sin necesidad de otras exploraciones. En caso de no existir congruencia entre los datos electroclínicos y la imagen, o bien cuando la imagen es dudosa o sugiere una MDC, se requerirán más estudios.

La indicación quirúrgica depende, en gran medida, de la detección de una lesión estructural. El porcentaje de pacientes que se operan con RM negativa es muy bajo, y en éstos el porcentaje de pacientes libres de crisis mucho menor (Urbach et al., 2004). Los adelantos en RM han hecho posible la detección de lesiones sutiles en muchos casos previamente considerados como “no lesionales”. Inicialmente, la ETM fue la lesión cuya detección mejoró significativamente gracias al empleo de protocolos adecuados de RM. Uno de los estudios más representativos ha sido el de McBride, que en el año 1998 demostró que un protocolo de RM adecuado aumentaba la sensibilidad de la RM en la ETM del 35 al 96% (McBride et al., 1998). Estudios posteriores (Von Oertzen et al., 2002) confirman este hallazgo, aunque en el caso de las MDC la sensibilidad no aumentaba significativamente con el protocolo específico de epilepsia. Sin embargo, el desarrollo actual de la RM con mejores antenas y mayor campo magnético, ha permitido aumentar de forma significativa la sensibilidad de la RM en las MDC (Knake et al., 2005). Se han publicado varios protocolos de RM, y, en general, se recomienda emplear secuencias T1 en adquisición volumétrica que permite alto contraste y alta resolución, con la posibilidad de obtener reconstrucciones en cualquier plano, incluyendo planos curvos, secuencias T2 y FLAIR con cortes no mayores de 3 mm en varios planos (incluyendo un plano coronal perpendicular al plano temporal) y secuencias post-contraste en casos concretos, especialmente si se observa un proceso expansivo. En el caso de la ELT, la cuantificación del volumen del hipocampo y la espectroscopia de hidrógeno pueden aportar más información (Chuang et al., 2002), pero en la epilepsia extratemporal no hay evidencia de que aporten información significativa.

Neuroimagen Funcional

Las técnicas de Imagen Funcional actualmente validadas son la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y la Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT) que pueden definir la ZDF, lo que contribuye a la definición de la ZE. El PET interictal puede localizar áreas hipometabólicas, que suelen extenderse más allá de la ZE, por lo que no deben utilizarse para definir la extensión de la resección. Sin embargo, son muy útiles en la epilepsia neocortical con RM negativa, sobre todo para servir de guía en la colocación de electrodos profundos (Sood and Chugani, 2006) pero también para plantear estudios estructurales centrados en el área hipometabólica que puedan mostrar lesiones que habían pasado desapercibidas (Rastogi et al., 2008). Ocasionalmente, puede identificar las lesiones más epileptogénicas en el caso de lesiones múltiples, como en la esclerosis tuberosa (Sood and Chugani, 2006) o detectar restos postquirúrgicos de lesión epileptogénica (Juhasz et al., 2004).

El SPECT es una medida más indirecta de la función cerebral, que depende de la relación entre el flujo sanguíneo y el metabolismo, de forma que la disminución de la función daría lugar a una disminución en el metabolismo, que a su vez provocaría una disminución en el flujo sanguíneo y el aumento de la actividad neuronal provocaría lo contrario. En parte debido a este hecho, y en parte también por la menor resolución espacial del SPECT, los estudios interictales con esta técnica tienen muy poco valor de forma aislada. Sin embargo, el SPECT tiene la ventaja de ser una técnica con alta resolución temporal, gracias a la rápida captación del radiofármaco en el cerebro, donde posteriormente permanece fijado durante al menos 2 horas. El PET, sin embargo, necesita al menos 30 minutos para conseguir una captación suficiente en el cerebro. La rápida captación del SPECT (menos de 2 minutos) permite realizar estudios ictales, lo que no es posible habitualmente con el PET, salvo cuando la actividad focal es continuada, como el status epiléptico y la epilepsia *partialis* continua. El SPECT ictal puede mostrar, por tanto, áreas de aumento de flujo sanguíneo regional (FSR) y el origen del foco, ofreciendo información importante para localizar la EZ en los casos de RM negativa o dudosa (Lawson et al., 2000) o cuando el EEG no es localizador (Gupta et al., 2004). Además, es posible combinar la información del SPECT ictal e interictal mediante la substracción de ambas y fusionar el resultado con la RM (técnica SISCOM) lo cual aumenta la capacidad para localizar la EZ (Gupta et al., 2004). El principal inconveniente del SPECT ictal es la complejidad técnica, ya que requiere inyectar el radiofármaco en el momento de la crisis, para evitar falsas localizaciones debidas a la propagación de la actividad crítica, que ocurren ocasionalmente a pesar de una inyección adecuada (Van Paesschen et al., 2007a). Además, aunque el SPECT ictal es muy sensible en el caso de la ELT, en la epilepsia extratemporal la sensibilidad desciende significativamente.

En los casos de ELT, tanto el PET interictal como el SPECT ictal, son muy fiables, y, en ocasiones, pueden ser suficientes para localizar la ZE en el caso de RM negativa si son congruentes con los datos electroclínicos (Spanaki et al., 1999) (Devous et al., 1998) (Zaknun et al., 2008) pero no se consideran suficientemente fiables en el caso de epilepsia extratemporal (Ryvlin et al., 1998) (Drzezga et al., 1999) (Won et al., 1999) (Casse et al., 2002). Por un lado, el hipometabolismo en PET suele ser más

extenso que la ZE (Casse et al., 2002) y, por otro, el SPECT ictal es poco específico en la epilepsia extratemporal (Fukuda et al., 2006) por lo que, en estos casos, su utilidad fundamental es servir de guía para la colocación de electrodos profundos.

Electroencefalograma Intracraneal

La supervisión con estereoencefalografía (SEEG) se utiliza sobre todo en la localización de focos extratemporales, frecuentes en la epilepsia infantil. Los electrodos subdurales sirven, tanto para localizar la ZE, como para realizar un mapa funcional si la lesión está cercana a zonas funcionalmente elocuentes. También se pueden utilizar en niños, incluso en menores de 1 año (Adelson et al., 1995). Pueden colocarse electrodos profundos mediante procedimientos estereotáxicos, con una aceptable morbi-mortalidad, que permite registrar actividad profunda, difícil de detectar con electrodos subdurales (Kratimenos et al., 1993). La electrocorticografía permite, por un lado, definir la EZ a pesar de RM negativa o dudosa (Cossu et al., 2006) y, por otro, en el caso de las MDC es necesaria a pesar de que la RM sea positiva, ya que la EZ frecuentemente se extiende más allá de la lesión visible en RM (Goffin et al., 2008).

Evaluación Neuropsicológica

El objetivo principal de la evaluación neuropsicológica es analizar el nivel cognitivo prequirúrgico, la relación de la lesión con áreas funcionalmente elocuentes y el potencial déficit postquirúrgico. En niños que pueden cooperar incluye la evaluación del coeficiente intelectual (CI), así como la evaluación de diferentes dominios: funciones ejecutivas, lenguaje, atención, memoria, personalidad y conducta. Por otro lado, el test de WADA, que se realiza después de la inyección de Amital sódico en una carótida, permite valorar aisladamente la memoria y el lenguaje de un hemisferio (Powell et al., 1987). En niños, la realización de esta prueba entraña especiales dificultades, aunque existe una versión modificada que facilita su empleo pediátrico (Szabo and Wyllie, 1993). Más recientemente, la RM funcional ha permitido identificar el hemisferio dominante para el lenguaje (Detre, 2004) aunque requiere una alta colaboración por parte del paciente, lo que resulta difícil por debajo de los 8 años. La RM funcional no está validada para realizar estudios de memoria, aunque para la lateralización del lenguaje podría reemplazar en el futuro al test de Wada. Por otro lado, aunque es una técnica que se utiliza predominantemente en el ámbito de la investigación, la Magnetoencefalografía (MEG) es muy prometedora para realizar mapeos funcionales de forma incruenta, y hay estudios que demuestran una concordancia del 87% en comparación con el test de Wada (Papanicolaou et al., 2004).

Conclusiones

La cirugía en la epilepsia infantil es una opción claramente aceptada, que no solamente contribuye al control de las crisis, sino al mejor desarrollo psicomotor y de conducta, con la ventaja que ofrece la mayor plasticidad cerebral, a pesar de las mayores dificultades debidas a las particularidades de una menor edad. Con un protocolo adecuado, la RM ofrece resultados satisfactorios en el 80% de los casos, aunque la necesidad de recurrir a la exploración con EEG profundo sigue existiendo.

Cuando se plantea una indicación quirúrgica en condiciones adecuadas, los resultados son, en general, similares a los adultos, aunque varían según el tipo de lesión y su extensión, especialmente en el caso de las MDC. Como los resultados dependen, en gran manera, de la localización prequirúrgica de la ZE, serán necesarios nuevos esfuerzos para optimizar el estudio prequirúrgico, en el que la Neuroimagen juega un papel fundamental para mejorar el manejo de la epilepsia refractaria infantil.

DISPLASIA CORTICAL FOCAL (DCF)

Las displasias corticales focales (DCF) son MDC asociadas frecuentemente con epilepsia refractaria, con una prevalencia global de hasta el 25% en las series quirúrgicas (Bast et al., 2004). Constituyen la principal causa de epilepsia focal refractaria en niños (Wyllie et al., 1998) (Colombo et al., 2003) (Harvey et al., 2008).

Las MDC son alteraciones producidas durante las diferentes fases del desarrollo cerebral, cuya causa se considera multifactorial: genética, agresiones intrauterinas (hipoxia, infecciones) y lesiones perinatales (Sisodiya, 2004). Estas alteraciones dan lugar a un amplio espectro de lesiones, según la fase del desarrollo en que se produzcan.

Se consideran 3 fases principales en el desarrollo de la corteza cerebral. La primera, que ocurre entre la 5ª y la 20ª semana, llamada fase de proliferación y diferenciación celular, se localiza en la superficie ventricular (matriz germinal) donde los neuroblastos se multiplican y comienzan a diferenciarse en células neuronales y gliales. La etapa de migración celular se solapa con la primera y tiene lugar entre las semanas 6ª y 22ª. Se caracteriza por el desplazamiento centrífugo desde la matriz germinal hasta la corteza, siguiendo fibras gliales radiales. La matriz germinal desaparece a las 32 semanas. La fase de organización cortical comienza alrededor de la 22ª semana y tiene lugar en su mayor parte hasta el período neonatal, aunque se extiende hasta los 2 años. En esta fase, las neuronas maduran y forman tipos específicos, como las células piramidales, multipolares y estrelladas, que se organizan en 6 capas, cada una con un patrón característico. La capa molecular o capa I, se caracteriza por baja densidad de neuronas; las neuronas piramidales se localizan, sobre todo, en las capas III y V (capas piramidales externa e interna) y se caracterizan por su mayor tamaño y su disposición perpendicular. En la corteza cerebral normal no deben encontrarse células inmaduras, ni proliferación de células gliales. Por otro lado, en la sustancia blanca existen muy pocas neuronas y su aumento anormal se considera una heterotopia (Schoenwolf et al., 2009).

La clasificación de Barkovich (Barkovich et al., 1996) basada en criterios embriológicos y de imagen, distingue 3 grupos principales (ver tabla) según la fase del desarrollo en que tiene lugar la alteración:

1) Alteraciones de la proliferación. Pueden ser debidas al aumento de la proliferación, que da lugar a lesiones hemisféricas (hemimegalencefalia) o focales (DCF, algunas lesiones tumorales como el tumor neuroepitelial disembrionárico)

–DNT– o gangliogliomas se asocian a alteraciones de la proliferación) o a la disminución, que daría lugar a microcefalias.

2) Alteraciones de la migración. Generalmente se deben a una limitación, bien difusa, que da lugar al complejo de lencefalias y heterotopia en banda, o focal, que da lugar a las heterotopias nodulares. Raramente se dan excesos de migración, como en el caso de la corteza empedrada de la distrofia muscular congénita.

3) Alteraciones de la organización cortical. En esta fase también pueden producirse algunas DCF (sin células anormales) y puede haber alteraciones estructurales como la polimicrogiria y la esquizecefalia.

La DCF fue descrita como entidad neuropatológica por Taylor y cols en 1971 en 10 pacientes con epilepsia refractaria en los que se realizó una resección cortical (Taylor et al., 1971). En el estudio microscópico describieron desorganización cortical, neuronas grandes deformadas y, en el 50% de los pacientes, células inmaduras de gran citoplasma que denominaron “balloon cells” considerando que se trataba de una alteración focal del desarrollo cortical. Actualmente la DCF incluye un espectro más amplio, que se caracteriza no solo por la presencia de células dismórficas, sino por la desorganización de las diferentes capas corticales y por la presencia de heterotopias.

Desde el punto de vista anatomopatológico, la DCF se considera una anomalía de la citoarquitectura cortical, pero se puede extender desde la capa I hasta la superficie ventricular, donde inicialmente se localizaba la matriz germinal. La DCF constituye un espectro de lesiones, que varían en gravedad, desde pequeñas alteraciones en la arquitectura cortical sólo visibles en estudios histológicos, hasta grandes alteraciones con trastorno del patrón normal de las circunvoluciones.

El principal criterio histopatológico que define la DCF es la desorganización cortical y la alteración de la estructural laminar (dislaminación) que consiste en una disposición irregular de las neuronas corticales, que pueden estar aumentadas de tamaño con agrupamientos anormales, así como en una pérdida de la polaridad axonal y desorganización de la arborización dendrítica (Taylor et al., 1971) (Mischel et al., 1995).

Asociadas a la desorganización cortical, puede haber otros hallazgos histológicos, que son los siguientes en orden de frecuencia (Lerner et al., 2009):

- Heterotopias neuronales en sustancia blanca: se trata de neuronas que, bien dispersas, o en pequeños grupos, se localizan de forma desordenada en la sustancia blanca adyacente al área de desorganización cortical. Estarían relacionadas, tanto con un aumento de la proliferación en la matriz germinal, como con una alteración en la migración hacia la corteza (Andres et al., 2005) (Mathern et al., 2007).
- Neuronas dismórficas: son neuronas de forma irregular, cuyo citoplasma puede contener inclusiones fibrilares y gránulos de Nissl agregados de forma irregular

alrededor del núcleo, así como vacuolización citoplásmica (Vinters, 2002) (Hildebrandt et al., 2005).

-Células balonadas: consisten en células grandes con abundante citoplasma eosinófilo y núcleo excéntrico. Pueden ser inmunoreactivas para proteínas tanto neuronales como gliales, pero tienen más características morfológicas de células gliales (Kerfoot et al., 1999) (Cepeda et al., 2003). Puede tratarse de células precoces anormalmente formadas o remanentes de células gliales radiales relacionadas con la migración de los neuroblastos (Ying et al., 2005) (Lamparello et al., 2007).

- Heterotopias neuronales en la capa molecular: este hallazgo se considera un signo patológico cuando se encuentra en un cerebro postnatal (Dehay and Kennedy, 2007) y consiste en un excesivo número de neuronas en la capa I, algunas de las cuales son probablemente células de Cajal-Retzius (Thom et al., 2003).

- Heterotopias glioneurales marginal y nodular: las marginales consisten en tejido neuroglial desorganizado protruyendo en la superficie pial y las nodulares son colecciones de tejido glioneuronal dispersas en la corteza o la sustancia blanca que probablemente representan migraciones anormales de neuronas o glía durante el desarrollo.

- Polimicrogiria: consiste en múltiples pliegues corticales, frecuentemente fusionados en la superficie pial; probablemente obedece a una excesiva producción de neuronas generadas tardíamente, más numerosas en las capas corticales superficiales (Andres et al., 2005).

- Neuronas inmaduras: son células ovaladas o redondeadas con núcleos grandes y un halo citoplásmico delgado que pueden disponerse en racimos y se consideran un signo de desarrollo incompleto si aparecen en el cerebro postnatal (Cepeda et al., 2007).

- Persistencia de la capa granular superficial (SLG): esta capa es normal durante el período gestacional, pero desaparece después del nacimiento y se piensa que produce neuronas GABAérgicas durante el desarrollo (Bystron et al., 2008).

Otros hallazgos sin carácter específicamente displásico, pero que se pueden observar, incluyen gliosis de Chaslin, calcificaciones en la sustancia blanca, encefalomalacia y gliosis en la sustancia blanca (Lerner et al., 2009).

Lo más característico en la DCF es la desorganización de las capas corticales (dislaminación), a lo que se puede asociar la presencia de células anormales, desde neuronas hipertróficas o dismórficas [pérdida de la polaridad, arborización dendrítica aberrante, gránulos de Nissl irregulares (Crino et al., 2002)] hasta células balonadas (células grandes con citoplasma amplio eosinófilo y escasos procesos y diferenciación generalmente neuronal y glial, coexpresando Vimentina y Nestina (Urbach et al., 2002) y también proliferación/hipertrofia de astrocitos (Blumcke et al., 2011)). La densidad neuronal está frecuentemente aumentada en la interfaz córtico-subcortical en el 60% de los casos (Thom et al., 2003) a lo que se suele asociar desmielinización y gliosis (Sisodiya et al., 2009) lo que altera la morfología de la interfaz córtico subcortical con borrosidad y/o pseudoengrosamiento cortical. Además, se pueden localizar células balonadas y neuronas ectópicas en la sustancia blanca subcortical que se extienden radialmente hacia la antigua matriz germinal

(Urbach et al., 2002) así como áreas de desmielinización (Matsuda et al., 2001). Todo ello puede dar lugar a una alteración en la señal de la RM, que cuando llega hasta el ventrículo se ha denominado displasia transcortical (“transmantle dysplasia”) (Barkovich et al., 1997). Cuando la DCF es sutil, el hallazgo predominante es la alteración de la laminación cortical o la concentración de células en el fondo del surco (Urbach et al., 2002).

El término “displasia cortical” ha sido empleado con cierta ambigüedad desde la descripción de Taylor, y, dependiendo de los autores, podía incluir cualquier tipo de MDC (Colombo et al., 2003). Una de las primeras clasificaciones de las DCF fue propuesta por Mischel (Mischel et al., 1995) en base a criterios histológicos procedentes de hallazgos quirúrgicos en una serie pediátrica de 77 casos. Además de los hallazgos descritos por Taylor, se añadieron otros criterios, como alteración en la laminación cortical y heterotopias neuronales, pero el concepto de “displasia cortical” era más amplio que el actual, e incluía hallazgos como la polimicrogiria, que hoy no se consideran una característica de las DCF. En la clasificación de Mischel se proponen 3 grupos según la gravedad de la alteración:

1. Displasia Cortical Leve: incluye desorganización cortical, neuronas en sustancia blanca y heterotopia marginal.
2. Displasia Cortical Moderada: se añaden heterotopias neuronales y polimicrogiria.
3. Displasia Cortical Grave: se añade citomegalia neuronal y células balonadas.

A pesar de contemplar un espectro muy amplio de anormalidades, la clasificación de Mischel demuestra diferencias significativas en la edad de presentación y en la frecuencia de las crisis, especialmente entre las displasias graves y leves.

La clasificación de Barkovich (Barkovich et al., 1996) contribuyó de forma muy significativa al mejor entendimiento de la DCF, y, en general, de todas las MDC. En ella predominan los criterios embriológicos, pero se da importancia a los criterios de imagen. También permitió comenzar a considerar de forma más generalizada a la DCF como un tipo específico y característico de MDC. Sin embargo, desde el punto de vista histológico presentaba algunas limitaciones, precisamente en lo referente a la DCF. Por ejemplo, la DCF con células balonadas es una alteración en la proliferación, pero también tiene características de la DCF sin células balonadas. Es decir, también es una alteración en la organización cortical. Esto ha motivado el desarrollo de otras clasificaciones con mayor peso en los hallazgos histológicos en un intento de homogeneizar y comparar diferentes series quirúrgicas.

La clasificación de Palmini (Palmini et al., 2004) supuso un paso muy importante y sentó las bases de la actual clasificación propuesta por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) (Blumcke et al., 2011). Aunque Barkovich ya distinguía dos tipos de DCF (el que denomina DCF con células balonadas, que entraría en el grupo de las alteraciones de la proliferación, y la DCF sin células balonadas, que entraría en el grupo de las alteraciones de la organización) no fue hasta los trabajos de Tassi, Colombo y colaboradores (Tassi et al., 2001) (Tassi et al., 2002) (Colombo et al.,

2003) cuando se comienza a considerar dos tipos de DCF como entidades anatomoclínicas separadas, distinguiéndose tres tipos de DCF:

- 1) La displasia arquitectural, caracterizada por una laminación anormal y por la presencia de neuronas ectópicas.
- 2) La displasia citoarquitectural, en la que, además, existirían neuronas gigantes de estructura normal y
- 3) La displasia de Taylor (TFCD) a la que se añadían neuronas dismórficas y/o células balonadas.

Tassi y colaboradores analizaron 52 pacientes y correlacionaron estos criterios histológicos con datos clínicos y resultados postquirúrgicos, encontrando diferencias en el grupo de TFCD con respecto a los otros 2. En los pacientes con TFCD la ZE era más frecuentemente extratemporal, al contrario que los pacientes con displasias arquitectural y citoarquitectural. En los estudios de imagen, los pacientes con TFCD tenían más frecuentemente alteraciones visibles, mientras que el hallazgo más notable en los otros grupos era la hipoplasia lobar. Los pacientes con TFCD tenían mejor pronóstico postquirúrgico (75% Engel 1 comparado con 50% en la displasia arquitectural y 43% en la displasia citoarquitectural).

Estos trabajos sentaron las bases para la clasificación de Palmini (Palmini et al., 2004) que es la más extendida actualmente. La clasificación de Palmini resultó del consenso de un grupo de expertos en los que figuraba el grupo de Spreafico, del que procedía la clasificación de Tassi y Colombo, y es una evolución de ésta, en la que se establecen 2 grupos fundamentales -separando de las DCF la llamada displasia cortical leve (mild Cortical Dysplasia o mCD) que se caracteriza por neuronas ectópicas, bien en la capa I (mCD tipo I) o fuera de ésta (mCD tipo II)- con alteraciones corticales en orden creciente:

1. DCF tipo I: DCF sin neuronas dismórficas ni células balonadas
 1. DCF Ia: se caracteriza por dislaminación
 2. DCF Ib: dislaminación con células gigantes o inmaduras sin signos de displasia
2. DCF tipo II (DCF tipo Taylor): dislaminación con células displásicas
 1. DCF IIa: con neuronas displásicas sin células balonadas
 2. DCF tipo IIb: con células balonadas

La principal relevancia de esta clasificación es que se encontraron diferencias significativas entre la DCF tipo I y II que podrían ser útiles para el manejo de los pacientes, y, por otro lado, hay ciertas características en la RM que pueden ayudar a distinguir entre ambos tipos. La DCF tipo II es una entidad reconocida, con escasa variabilidad intra e interobservador en la interpretación AP (Chamberlain et al., 2009) y con hallazgos frecuentemente característicos en RM y EEG, lo que hace que más del 75% de estos pacientes sean buenos candidatos quirúrgicos (Blumcke et al., 2009) (Lerner et al., 2009). Por el contrario, en el caso de la DCF tipo I, hay menos acuerdo en los criterios diagnósticos, y los hallazgos clínicos, así como el pronóstico postquirúrgico son más ambiguos (Chamberlain et al., 2009). La clasificación de Palmini incluye dos subgrupos en la DCF tipo I. Sin embargo, esto contrasta con un

espectro anatomo-clínico amplio, incluyendo niños y adultos, así como asociación con otras lesiones, tanto congénitas como adquiridas, que tienen diferente comportamiento. En adultos, la DCF tipo I se asocia frecuentemente a ETM (Tassi et al., 2010) y es conocido el diferente comportamiento de este grupo de pacientes respecto a los que presentan DCF tipo I aislada (Marusic et al., 2007). La DCF asociada a ETM debuta más tardíamente y tiene mejor pronóstico postquirúrgico, al contrario de la aislada, que, además, es frecuentemente multilobar (Krsek et al., 2009b). Los casos de DCF tipo I asociados a otras lesiones presentan ciertas particularidades anatomopatológicas, con gliosis en la capa III en un 10% de los casos, por lo que se propuso la posibilidad de que estos casos constituyan lesiones adquiridas (Thom et al., 2009) en que la DCF sería una reorganización cortical reactiva, más que una entidad independiente.

Las limitaciones observadas en la clasificación de Palmini han motivado que la ILAE proponga en el año 2011 una nueva clasificación de consenso de las DCF (Blumcke et al., 2011) que modifica, sobre todo, la clasificación de las DCF tipo I, basándose en nuevos conceptos sobre el desarrollo cerebral y la plasticidad que sugieren que algunas lesiones, especialmente perinatales, pueden alterar el desarrollo cerebral, por lo que las DCF aisladas constituyen un grupo diferenciado de las DCF “adquiridas”, asociadas a otras lesiones. De esta forma, modifican la clasificación de Palmini, que propone 2 grupos fundamentales y crean un tercer grupo, las DCF tipo III, que serían DCF tipo I asociadas a otras lesiones.

En el grupo de las DCF tipo I, la clasificación de la ILAE introduce 3 subgrupos, definidos por la alteración de la laminación cortical (Blumcke et al., 2011):

1. DCF tipo Ia: DCF con dislaminación radial. Se entiende como dislaminación radial la organización microcolumnar, especialmente en la capa III y se define la microcolumna como la alineación de más de 8 neuronas en disposición perpendicular a la superficie pial. La interfaz con la sustancia blanca está peor definida debido al aumento de neuronas ectópicas. Pueden encontrarse células anormales, incluyendo neuronas inmaduras de pequeño tamaño, o neuronas piramidales hipertróficas fuera de la capa V.
2. DCF tipo Ib: DCF con dislaminación tangencial. Se caracteriza por el fallo en el establecimiento de las distintas capas corticales, que pueden no ser identificables, salvo la capa I, o pueden restringirse a las capas II, IV o ambas. Las ectopias neuronales en el borde cortical son más abundantes, confiriendo mayor borrosidad en la interfaz con la sustancia blanca. Pueden observarse las mismas células anormales que en el tipo Ia, y, además, neuronas normales con desorientación del árbol dendrítico.
3. DCF tipo Ic: DCF con dislaminación mixta. En esta variante se observa dislaminación radial y tangencial. Las alteraciones histológicas son las mismas que se presentan en el tipo Ib.

El grupo de las DCF tipo II no presenta modificaciones significativas respecto a la clasificación de Palmini, aunque se proponen criterios histológicos más exhaustivos.

1. DCF tipo IIa: DCF con neuronas dismórficas. Se caracteriza por la presencia de neuronas grandes, mal orientadas, con gránulos de Nissl distribuidos

anormalmente y acumulación de neurofilamentos citoplásmicos. La discriminación de las capas está perdida, salvo en la capa I, a diferencia del tipo I, donde es posible identificar las capas aunque con cierta borrosidad. Se observan neuronas ectópicas en la capa I y en la sustancia blanca yuxtacortical (que pueden ser dismórficas) lo que puede conferir a la corteza un aspecto engrosado, difícil de delimitar.

2. DCF tipo IIb: DCF con células balonadas. Se caracteriza por la presencia de células balonadas (además de las células dismórficas) de gran tamaño, con citoplasma eosinófilo y ausencia de gránulos de Nissl, a veces con varios núcleos. Pueden encontrarse en cualquier capa, incluyendo la capa I, y frecuentemente en la sustancia blanca. Puede encontrarse un espectro de células anormales, de características intermedias, entre las neuronas dismórficas y las células balonadas. Suelen presentar características tanto neuronales como gliales, mientras que las células balonadas suelen presentar características más similares a células gliales. La dislaminación cortical es similar al tipo IIa, pero la interfaz córtico-subcortical está más deteriorada y es más frecuente observar alteración de la mielinización en la sustancia blanca

El tercer grupo (DCF tipo III) comprende las alteraciones de la laminación (similares a las presentes en la DCF tipo I) asociadas a una lesión epileptogénica (lesión principal) y se distinguen cinco subgrupos dependiendo del tipo de lesión asociada:

1. DCF tipo IIIa: Dislaminación asociada a ETM. Se reconocen algunas variantes,
 1. ETM con esclerosis del lóbulo temporal (TLS): además de los signos de ETM, en algunos pacientes se observa aumento de la densidad celular supragranular y gliosis en la capa III, que probablemente representan una severa pérdida neuronal en las capas II y III.
 2. ETM con TLS y heterotopia neuronal yuxtacortical.
 3. ETM con heterotopia "lentiforme" neuronal yuxtacortical, de pequeño tamaño y orientación radial. ETM con TLS y heterotopia "lentiforme" neuronal yuxtacortical. No se considera DCF tipo III cuando hay heterotopia neuronal yuxtacortical aislada o cuando la ETM asocia DCF tipo II u otra lesión principal.
2. DCF tipo IIIb: dislaminación asociada a tumores. Se caracteriza por dislaminación y/o neuronas hipertróficas en la periferia de tumores relacionados con epilepsia, habitualmente DNT y gangliogliomas. Debe diferenciarse de la infiltración tumoral, pero es importante identificarla, ya que es parte de la ZE.
3. DCF tipo IIIc: DCF asociada a malformaciones vasculares. Las características son similares a todas las DCF tipo III y suele localizarse en la periferia de la lesión principal. Algunas DCF pueden presentar alteración de los surcos que asocian una vena aumentada de tamaño, que en la RM puede simular un angioma venoso. Si en el estudio anatomopatológico no se confirma la existencia de un angioma venoso, la lesión debe considerarse una DCF tipo I o II.
4. DCF tipo IIId: DCF asociada a otras lesiones adquiridas. Las lesiones adquiridas comprenden un amplio espectro que incluye trauma, isquemia, sangrado y lesiones inflamatoria o infecciosas (encefalitis límbica, enfermedad de Rasmussen, infecciones virales o bacterianas).

5. DCF tipo IIIe: DCF con lesión asociada no especificada. En este grupo se incluyen DCF con sospecha de lesión principal asociada, pero sin material suficiente para su tipificación AP.

El principal objetivo de la clasificación de la ILAE ha sido separar en 2 grupos las DCF tipo I de Palmi, ya que algunos meta-análisis mostraban gran variabilidad en este grupo, tanto en la presentación clínica y los hallazgos histológicos, como en los resultados quirúrgicos (Blumcke, 2009) que sugieren que pueden existir diferentes entidades clínico-patológicas en este grupo (Spreafico and Blumcke, 2010) aunque este aspecto requerirá más investigaciones. Por otro lado, también será conveniente aclarar si la DCF tipo IIIa es una entidad definida que pudiera dar lugar a la ETM o la DCF es el resultado de la ETM, debido a reorganización cortical. Algunos aspectos favorecen la posibilidad de un origen común para la ETM y la DCF tipo IIIa, ya que pacientes de ambos grupos tienen historia de crisis febriles como posible causa precipitante (Thom et al., 2009) y resultados quirúrgicos similares (Tassi et al., 2010); pero será necesaria una evaluación histológica homologada entre múltiples centros, para poder establecer un consenso internacional. En el caso de la DCF tipo IIId, probablemente las alteraciones displásicas son consecuencia de la lesión principal, tanto en niños como en adultos; estas displasias “adquiridas” podrían ser diferenciadas de las “primarias”. Sin embargo, no se han incluido en este grupo las alteraciones arquitecturales o citoarquitecturales asociadas muy frecuentemente a otras MDC, como la heterotopia, la esquizencefalia o la polimicrogiria, mientras no haya datos que indiquen posibles diferencias en el resultado quirúrgico.

Una consecuencia directa de esta nueva clasificación es la redefinición de los conceptos de lesión dual y lesión doble (Blumcke et al., 2011). La lesión dual se definía como la asociación de una ETM y una segunda lesión principal (tumores, malformaciones vasculares, gliosis o lesiones inflamatorias y cualquier tipo de MDC). Atendiendo a esta nueva clasificación, se excluyen como lesión dual la asociación de ETM y DCF tipo I, ya que constituiría una DCF tipo III, pero la asociación de ETM y DCF tipo II continuaría siendo una lesión dual. La lesión doble se refiere a 2 lesiones independientes afectando uno o más lóbulos, excluyendo la ETM, por ejemplo un cavernoma y un ganglioglioma, donde la electrofisiología sería imprescindible para definir cuál de las dos sería más epileptogénica.

Datos Electroclínicos en la DCF

Las DCF se caracterizan por presentar una edad de comienzo de las crisis más precoz que otras lesiones epileptogénicas, como la ETM y los tumores. La edad a la que se realiza la cirugía también es más precoz, lo que hace que sean el hallazgo más frecuente en las series quirúrgicas en menores de 18 años (Harvey et al., 2008) y la tercera en adultos, detrás de la ETM y los tumores (Becker et al., 2006) mientras que en las series que agrupan todas las edades se sitúan en segundo lugar (Raymond et al., 1995). Además, la frecuencia de las crisis es mayor en las DCF respecto a otras etiologías, independientemente de la edad (Harvey et al., 2008).

Uno de los principales problemas que se presentan al revisar las diferentes publicaciones acerca de DCF es la amplia gama de características histopatológicas y clasificaciones que se utilizan en los diferentes estudios. Muchos de los trabajos basados en imagen utilizaban la clasificación de Barkovich, mientras que aquéllos basados en datos histológicos utilizaban inicialmente los criterios de Mischel (Kloss et al., 2002) (Bocti et al., 2003) (Lee et al., 2003) (Chung et al., 2005) (Yun et al., 2006) pero no ha sido hasta después del año 2004 cuando se unifican los criterios - gracias al empleo generalizado de la clasificación de Palmini y comienzan a identificarse características específicas en los distintos grupos, tanto en aspectos electroclínicos como de imagen y pronóstico postquirúrgico (Tassi et al., 2002) (Widdess-Walsh et al., 2005) (Hildebrandt et al., 2005) (Bast et al., 2006) (Fauser et al., 2006) (Krsek et al., 2008) (Kim et al., 2009). No existen trabajos que analicen separadamente la DCF tipo I y tipo III, ya que la propuesta de la nueva clasificación de la ILAE, que separa estos dos grupos, es del año 2011. No obstante, cuando se comparan las series pediátricas con las series de adultos comienzan a apreciarse diferencias, debido a que en las series infantiles es muy poco frecuente la presencia de ETM, que es la patología más frecuentemente asociada a DCF tipo I. Por ejemplo, la serie de Fauser (Fauser et al., 2004) muestra mejor pronóstico en la DCF que en la DCF tipo II, pero al ser una serie de adultos, la mayoría de las DCF tipo I se asocian a ETM, es decir, se trataría de DCF tipo III, en contraposición a la serie de Krsek (Krsek et al., 2009b) con solo un caso con ETM, en la que el pronóstico es claramente peor en la DCF tipo I que en la tipo II. Recientemente, el grupo de Spreafico analiza específicamente las DCF tipo I aisladas y las DCF tipo I asociadas a lesiones (actualmente DCF tipo III) y demuestran diferencias significativas (Tassi et al., 2010).

La mayoría de los estudios han encontrado diferencias entre las DCF tipo I y II de la clasificación de Palmini, aunque no hay actualmente ningún estudio que demuestre diferencias significativas entre los distintos subgrupos, es decir entre DCF Ia y Ib o DCF tipo IIa y IIb (Widdess-Walsh et al., 2005) (Hildebrandt et al., 2005) (Bast et al., 2006) (Fauser et al., 2006) (Krsek et al., 2008) (Kim et al., 2009) lo cual plantea la duda acerca de la utilidad de la clasificación en subgrupos. En general, las diferencias más significativas indican que la DCF tipo 1 se asocia más frecuentemente con otras lesiones, y la incidencia de patología perinatal es mayor en este grupo (Krsek et al., 2009b) (Palmini et al., 1994) (Raymond et al., 1995) (Widdess-Walsh et al., 2005).

DCF Aislada (Tipo I)

El origen de las DCF tipo I es menos claro que en el caso de la DCF tipo II, aunque existe un consenso creciente que tiende a considerar que la dislaminación y la presencia de neuronas gigantes sin alteración morfológica está relacionada con una agresión durante el período gestacional final, perinatal e incluso más tardío. La presencia de estas alteraciones podría ser debida a un trastorno en la conectividad cortical o de la sustancia blanca con una adaptación y reorganización secundaria de las redes neuronales. No obstante, quedaría por establecer si el origen de las DCF aisladas está en relación con algún tipo de agresión externa, no identificable posteriormente, o si existen otros factores diferentes a los que provocarían las DCF asociadas a lesiones identificables.

La DCF tipo I supone el 30% de las DCF y probablemente se trata del grupo más complejo, debido a múltiples factores. Si bien la edad de comienzo no presenta características diferenciales, la frecuencia de las crisis en el momento de la cirugía es más alta (Krsek et al., 2009b). Por otro lado, los pacientes con DCF tipo I tienen peor pronóstico postquirúrgico, con solamente el 46% en el grado de Engel 1. La distribución de las DCF tipo I es bastante amplia, siendo las más frecuentes multilobares (39%) o frontales (35%) (Tassi et al., 2010). El peor resultado quirúrgico probablemente tiene relación, tanto con la distribución multilobar o extratemporal, como con la peor delimitación mediante imagen (Krsek et al., 2009b) ya que esto puede provocar resecciones incompletas, incluso con el empleo sistemático de electrodos profundos, y hoy se reconoce que ésta es una de las principales causas de un mal resultado quirúrgico. En un estudio de 215 casos Tassi y colaboradores demostraron, mediante regresión logística, que tanto la localización como el tipo de DCF son factores independientes correlacionados con el pronóstico (Tassi et al., 2010). En la serie pediátrica de Krsek, donde son raras las lesiones asociadas, el pronóstico es claramente peor en las DCF tipo I aisladas, con un porcentaje de pacientes libres de crisis de solo el 21%. Más recientemente, un estudio de 18 pacientes con epilepsia grave refractaria multilobar (Blumcke et al., 2010) demostró la relación entre la disminución de volumen del hemisferio afecto y la presencia de microcolumnas, lo que sugiere una alteración importante del desarrollo.

DCF Asociada a Lesiones (Tipo III)

La principal asociación entre DCF y otras lesiones es con la ETM (Tassi et al., 2009). En una serie posterior (Tassi et al., 2010) el 69% de las DCF se clasifican en el grupo de las DCF tipo III, el 71% se localizan en el lóbulo temporal, y la mayoría son ETM y tumores. El 7% de las DCF tipo III se relacionan con lesiones hipóxico/isquémicas o inflamatorias.

El pronóstico postquirúrgico en los casos asociados con ETM y tumores es muy bueno, permaneciendo en Engel 1 el 82% de los pacientes. La asociación entre DCF y ETM es frecuente en la mayoría de las series quirúrgicas, sobre todo de adultos (Levesque et al., 1991) (Raymond et al., 1994) (Cendes et al., 1995) (Prayson et al., 1996) y el mejor resultado quirúrgico se obtiene cuando ambas lesiones son reseçadas (Salanova et al., 2004) (Chabardes et al., 2005) lo que sugiere que ambas lesiones contribuyen a la generación de las crisis. Es interesante subrayar que el pronóstico postquirúrgico de la DCF tipo I asociada a ETM es similar al de la ETM aislada. Por otro lado, en los pacientes con ETM aislada se han descrito alteraciones neocorticales asociadas (Thom et al., 2009) como desorganización de las capas supragranulares, (Thom et al., 2000) (Garbelli et al., 2006) que denominaron esclerosis del lóbulo temporal (TLS) y que en la actual clasificación de la ILAE se considera un criterio de DCF tipo III.

La asociación con lesiones hipóxico-isquémicas perinatales tiene mal pronóstico, a diferencia de la asociación con ETM o tumores y en la serie de Tassi (Tassi et al., 2010) y presentan un estadio Engel 1 solamente el 25% de los casos,

probablemente debido a que la lesión isquémica provoca una alteración más extensa y difícil de delimitar mediante electrodos invasivos.

En resumen, los estudios más recientes tienden a considerar la DCF asociada a lesiones como una displasia adquirida, secundaria a la lesión principal, pero implicada en el origen de las crisis. La resección de la lesión principal, junto con la zona displásica, es importante ya que en los casos más frecuentes (ETM y tumores) la resección completa da lugar a buenos resultados (mientras que la DCF tipo I aislada tiene peor pronóstico). No obstante, serán necesarias más investigaciones, que probablemente se pongan en marcha a partir de la publicación de la nueva propuesta de clasificación de la ILAE.

DCF Tipo II

La DCF tipo II es una de las lesiones más frecuentemente encontrada en pacientes operados de epilepsia (Tassi et al., 2002) (Fauser et al., 2006) aunque la verdadera prevalencia no está bien definida, ya que la mayoría de los trabajos se basan en series quirúrgicas que incluyen solamente casos con epilepsia refractaria, casi siempre con RM positiva, y los pocos casos operados con RM negativa muestran muy raramente DCF tipo II (Tassi et al., 2002) (Urbach et al., 2004) (Krsek et al., 2008).

La DCF tipo II es una entidad bastante mejor definida que la DCF tipo I. A pesar de las dificultades en la comparación con las DCF tipo I (que probablemente incluyen dos grupos diferentes) los datos sugieren que la edad de presentación es inferior, también es inferior la edad a la que se operan, y la frecuencia de las crisis es mayor (Palmini et al., 2004) (Fauser et al., 2006) (Lerner et al., 2009) si bien las series pediátricas muestran menos diferencias (Krsek et al., 2009b) probablemente debido a la mayor frecuencia de DCF tipo I aislada. La DCF tipo II deriva de una alteración en la diferenciación de las células progenitoras neuro-gliales y de su emigración desde la matriz germinal, dando lugar a la presencia de células anormales, incluyendo las células balonadas, que mantienen características neuronales y gliales. Por otro lado, hay coincidencias entre la DCF tipo IIb y la esclerosis tuberosa (en la que existe una clara base genética) ya que las células balonadas son muy similares a los astrocitos gigantes descritos en la esclerosis tuberosa, por lo que la esclerosis tuberosa podría ser una forma sindrómica de DCF tipo II, lo cual sugiere que en el origen de la DCF existen factores genéticos.

La DCF tipo II son frecuentemente refractarias (Bautista et al., 2003) (Fauser et al., 2006) y se presentan precozmente (Palmini et al., 1995) (Widdess-Walsh et al., 2005) (Fauser et al., 2006) (Harvey et al., 2008) aunque existen casos documentados que debutan en la edad adulta (Siegel et al., 2005). La semiología de las crisis no es específica (depende sobre todo de la localización) y la forma de presentación depende más de la edad de inicio. En los 2 primeros años pueden debutar como espasmos infantiles (probablemente de origen focal) mientras que los niños mayores suelen comenzar con crisis focales (Chassoux et al., 2000). Cuando la lesión está en la región central puede haber epilepsia *partialis* continua y en lesiones extensas hay mayor riesgo de *status epilepticus* (Palmini et al., 1991).

Muchos pacientes con DCF tipo II tienen retraso mental (Palmini et al., 1991) (Siegel et al., 2005) y es probable que en parte sea debido a su debut más temprano (Lortie et al., 2002). Además, en algunas series la DCF tipo II presenta más frecuentemente déficit focal respecto a la DCF tipo I (Widdess-Walsh et al., 2005).

En las DCF tipo II el EEG puede presentar características propias, especialmente en EEG profundo, con ausencia de actividad de fondo y un patrón repetitivo de puntas de alta frecuencia intercalado con períodos relativamente planos, que pueden ser más prominentes durante el sueño (Nobili et al., 2009). Sin embargo, no existe un patrón diagnóstico e incluso puede haber alteraciones difusas en el EEG, sin relación con la lesión focal (Wyllie et al., 2007).

Como resumen, puede afirmarse que las DCF probablemente no son entidades separadas, ya que desde el punto de vista anatomopatológico presentan un espectro continuo de alteraciones y comparten rasgos comunes (con un gradiente de gravedad hacia la DCF tipo II). No obstante, las DCF tipos I y II presentan diferencias significativas. La DCF tipo I afecta más frecuentemente al lóbulo temporal y no tienen un patrón electroencefalográfico definido. La DCF tipo I es menos epileptogénica y puede haber pacientes que no presenten crisis, lo cual es excepcional en la DCF tipo II [probablemente debido a la presencia de células anormales, acompañadas de claras alteraciones en la neurotransmisión, tanto excitatoria como inhibitoria (Palmini et al., 1995) (Spreafico et al., 1998)]. La mayor parte de los pacientes con DCF tipo II tiene crisis refractarias, en muchos casos con historia de *status epilepticus* en que el EEG frecuentemente muestra patrones altamente epileptogénicos (Palmini et al., 1991). La DCF tipo II es una alteración más temprana y grave, con una clara alteración en la proliferación celular que podría tener un componente genético, mientras que la DCF tipo I se originaría más tardíamente, con afectación predominante de componentes madurativos y con fenómenos de reorganización cortical como respuesta a lesiones externas. En cuanto a los resultados quirúrgicos, existe una tendencia a la mejor evolución postquirúrgica en la DCF tipo II, que no depende sólo del patrón histológico, sino también de factores como el tamaño de la lesión, la localización y la relación con áreas funcionalmente elocuentes.

La presencia de una DCF no puede ser excluida mediante datos electroclínicos y debe ser considerada en todos los pacientes con epilepsia focal o inclasificable, especialmente si las crisis son refractarias al tratamiento médico, teniendo en cuenta que el rápido control de las crisis tiene una influencia significativa sobre el desarrollo cerebral.

Probablemente las inconsistencias observadas en la caracterización de la DCF tipo I de Palmini (Palmini et al., 2004) sean debidas a limitaciones en los criterios de clasificación, ya que muchos datos sugieren que existen al menos 2 tipos en sus DCF tipo I: los tipos I y III de la nueva clasificación de la ILAE (Blumcke et al., 2011). Esta nueva clasificación posibilitará comprobar la consistencia del grupo de DCF tipo III; queda pendiente, además, revisar la utilidad de segregar subgrupos, tanto en las DCF tipo I (a y b) y tipo II (a y b) como en las DCF tipo III (a,b,c,d,e). Las

investigaciones deberían considerar en el futuro la separación entre DCF tipo I aisladas y asociadas a lesiones, y para ello el estudio de series pediátricas es importante, ya que en éstas es donde más abundan las DCF aisladas, en contraposición a las series de adultos. La homogenización de criterios en la clasificación es fundamental para poder compartir información entre distintos centros, lo cual permitirá un avance más rápido en el conocimiento de las DCF.

Displasia de Fondo de Surco

La DCF de Fondo de Surco (DCF-FS) es un subgrupo de las DCF tipo II que recientemente ha despertado gran interés y cuyo diagnóstico se basa en criterios de imagen (ver figura 1). El trabajo donde Taylor describe y define por primera vez la DCF, menciona expresamente que, en alguno de los casos sin alteraciones macroscópicas, *“the crown of the affected gyrus was spared, the anomalous neurons being concentrated around the base of the sulcus”*, sugiriendo que cuando las alteraciones son menos extensas, la malformación se concentra en el fondo del surco (Taylor et al., 1971).

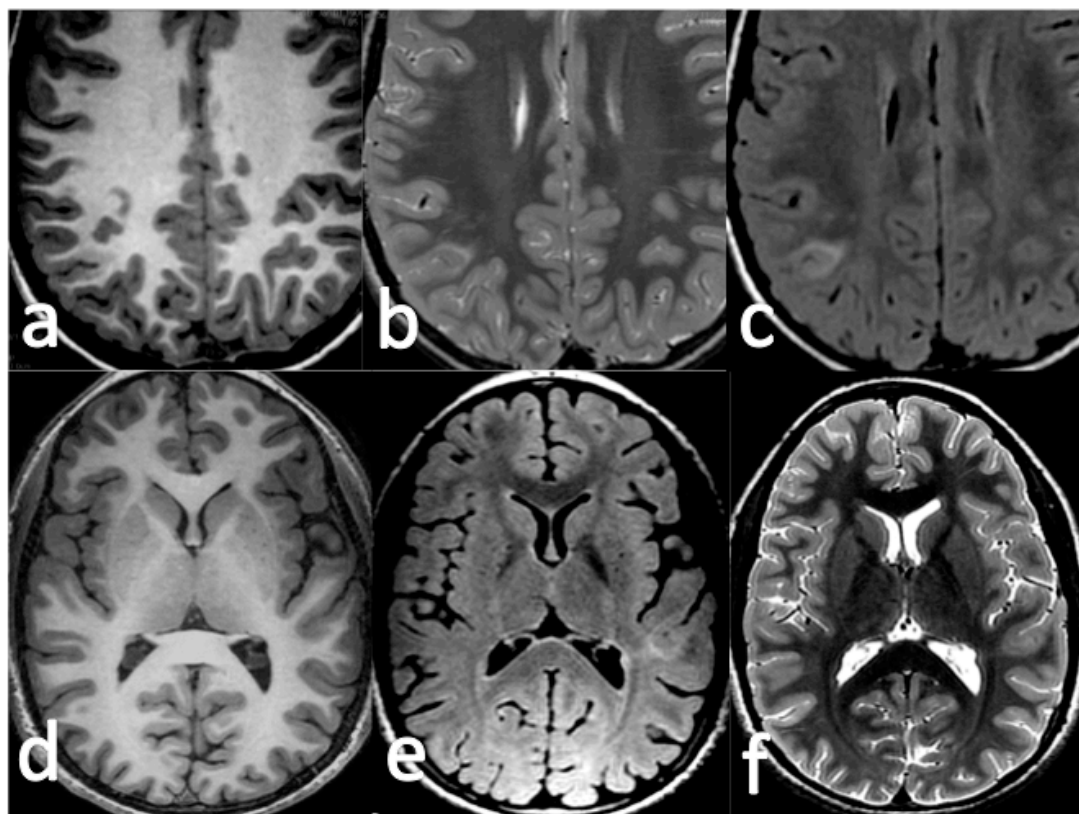


Figura 1. Ejemplos de displasia de fondo de surco. En la fila superior se observa una pequeña displasia cortical tipo II en el fondo de un pequeño surco parietal derecho. Puede observarse discreto aumento de señal en la corteza en la secuencia T1 con borrosidad del margen cortical (a) así como hiperintensidad yuxtacortical en la secuencia T2 (b) y FLAIR (c). En la fila inferior se observa una displasia de fondo de surco temporal izquierda que presenta discreto engrosamiento cortical en la secuencia T1 (d) con borrosidad del margen cortical e hiperintensidad yuxtacortical con banda hiperintensa que se extiende hasta el ventrículo, visible tanto en la secuencia FLAIR (e) como T2 (f).

La localización de la DCF en el fondo de un surco en la RM fue mencionada inicialmente por Barkovich (Barkovich et al., 1997) al describir la “*Focal Transmantle Dysplasia*” (Displasia Focal Transcortical, en este trabajo abreviada como TMT – “*transmantle sign*”) que el autor considera como una malformación del desarrollo cortical con entidad propia. Sin embargo, en su artículo, Barkovich se limita a mencionar la localización de la TMT en el fondo de un surco, pero se centra en la existencia de la alteración de señal en sustancia blanca yuxtacortical extendiéndose con forma triangular hasta la pared ventricular. Actualmente este hallazgo se considera como un signo inequívoco de DCF tipo II, ya que nunca se ha descrito en DCF tipo I, pero sin otras particularidades.

Posteriormente, el grupo de Urbach (Urbach et al., 2002) en un trabajo que analizaba 22 casos de DCF tipo IIb confirmados con AP, mencionan que 20 de ellas (90%) presentan hiperseñal yuxtacortical, con signo transcortical e18/20 (90%). La gran mayoría de estas lesiones se encontraban en el lóbulo frontal o en región perirrolándica. En cuanto a la extensión de las lesiones, 19/22 eran circunscritas y de ellas 11 afectaban a más de una circunvolución y 8 a una sola. De éstas, 4 lesiones (21% del total) afectaban únicamente al fondo de un surco. En cuanto al signo subcortical, estaba presente tanto en las DCF que afectaban a todo el surco, como en las que afectaban solamente al fondo. En las DCF mayores (afectación de todo el surco) el signo transcortical estaba centrado en la corona de la circunvolución, mientras que en las más pequeñas lo estaba en el fondo del surco (ver figura 2).

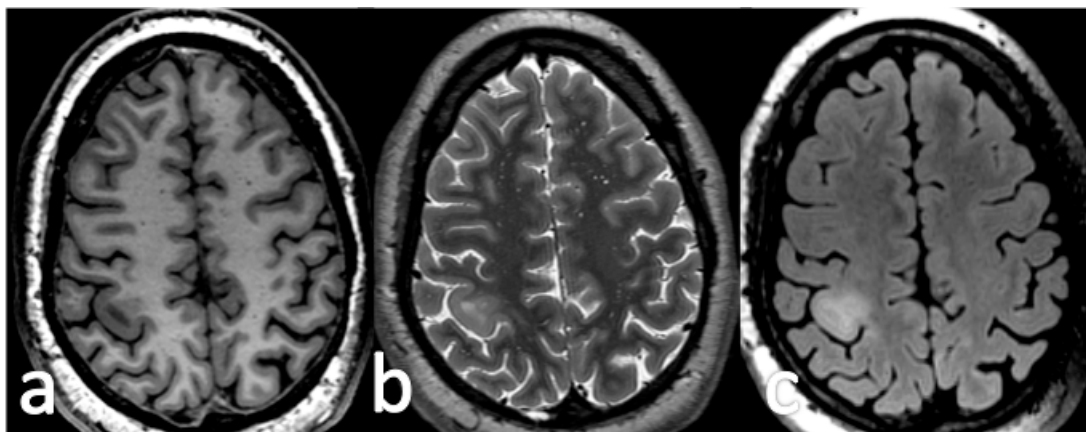


Figura 2. Displasia cortical focal tipo II en corona de surco. Borrosidad del margen cortical con alteración de señal de la sustancia blanca yuxtacortical que se extiende desde la corona del surco en forma triangular hacia la pared ventricular.

En la histología, la hiperseñal yuxtacortical mostraba hipomielinización, gliosis y células balonadas. Los autores subrayan la importancia de la hiperseñal yuxtacortical, que tiene casi siempre forma de embudo orientado hacia el ventrículo. Este signo era frecuentemente la única alteración visible en imagen, junto con una discreta apertura del surco, aunque los autores no analizan si se trata de un surco más profundo. La hiperseñal en forma de embudo es muy específica de las DCF tipo II y ayuda al diagnóstico diferencial con pequeños tumores o áreas de

gliosis. Por otro lado, en todos los casos con extirpación completa de la lesión, los pacientes quedaron libres de crisis (Urbach et al., 2002).

En el año 2005, la clasificación de Barkovich (Barkovich et al., 2005) incluye dos subtipos de DCF con células balonadas: la "*Transmantle Dysplasia*" y la "*Bottom-of-sulcus Dysplasia*". Más recientemente, Besson y cols (Besson et al., 2008) demuestran que la mayoría de las DCF pequeñas se caracterizan por localizarse en el fondo de un surco (que suele ser más profundo) independientemente de que presenten o no el signo transcortical. Este trabajo utilizó un método de post-proceso, capaz de medir la profundidad de los surcos de forma automática, en 43 casos de DCF con comprobación AP en 29 casos. Para clasificar las DCF según su tamaño, se dividió en un grupo de DCF pequeñas (menores de 3093 mm³) y otro de DCF grandes después de realizar una segmentación manual, obteniéndose 21 lesiones pequeñas (49%) y 22 grandes (51%). De las pequeñas, el 81% habían pasado desapercibidas en la RM de alta resolución y el 86% estaban localizadas en el fondo de un surco y éste era más profundo que la media del surco correspondiente en los controles sanos. Los autores plantean la hipótesis de que la DCF en el fondo del surco causa la alteración en la girificación, debido a factores como la diferenciación citoarquitectural, la muerte neuronal selectiva o la mielinización. La girificación estaría influida por 3 factores: fuerzas generadas por el crecimiento y la migración de las células, propiedades mecánicas del tejido y factores extrínsecos. La tensión a lo largo de los axones, conectando diferentes áreas corticales (Van Essen, 1997) o subcorticales (Rakic, 1988b) así como las diferentes tensiones debidas al crecimiento y organización de las capas corticales (Caviness, 1975) ejercen fuerzas que contribuyen a la formación de los surcos corticales. Lo que no parece claro es por qué las DCF se iniciarían o localizarían preferentemente en el fondo de un surco. La teoría de Van Essen (Van Essen, 1997) postula que la disminución de la conectividad local daría lugar al fondo de un surco, debido al predominio de la tracción por conexiones más largas. En la DCF, la disminución de la densidad neuronal y la citoarquitectura anormal, que incluye aumento del volumen celular y dendritas anormales, podrían alterar las propiedades de elasticidad y conectividad (anisotropía) que darían lugar a una alteración del patrón giral, caracterizado por la mayor profundidad del surco. En cuanto a la relevancia de conocer que las DCF pequeñas se localizan preferentemente en el fondo de un surco, los autores refieren la importancia de este conocimiento a la hora de tratar de identificar alteraciones de señal (incluyendo el signo transcortical, TMT) cuando se identifica un surco más profundo o un área con alteración del patrón giral. Los autores no encuentran diferencias significativas entre las DCF grandes y pequeñas en cuanto a la manifestación electroclínica, pero advierten que dada la localización más profunda de las lesiones pequeñas, se recomienda la colocación de electrodos profundos más que el EEG invasivo. En cuanto al tratamiento quirúrgico, se propone una cirugía menos invasiva, dado el pequeño tamaño de estas lesiones y la localización, con una aproximación guiada por imagen hacia el fondo del surco, respetando así la corteza normal vecina (Mikuni and Hashimoto, 2006).

Recientemente, Hofman y colaboradores (Hofman et al., 2011) revisan 20 casos de DCF localizadas en el fondo de un surco y analizan la semiología en RM, utilizando en el 65% de los casos una RM de 3T con secuencias 3D-FLAIR. Definen la DCF-FS como una entidad clínico radiológica con características propias: se trata de lesiones centradas en el fondo de un surco, que suele ser más profundo o estar más abierto, con borrosidad cortical y frecuente engrosamiento, así como hiperintensidad yuxtacortical en forma de embudo. Concluyen que estas lesiones constituyen una entidad específica, que aunque es de difícil detección es importante identificar ya que la resección centrada en el fondo del surco tiene un pronóstico excelente.

IMAGEN ESTRUCTURAL EN LA DCF

El Protocolo de Epilepsia

Aunque el diagnóstico de la epilepsia es esencialmente clínico, la imagen es fundamental, tanto en el diagnóstico sindrómico y en la clasificación de los diferentes tipos de epilepsia, como en el planteamiento de las diferentes estrategias terapéuticas. La ILAE recomienda la realización de una RM a todo paciente epiléptico, con la única excepción de la epilepsia generalizada idiopática (ILAE 1997). La importancia de la RM es aún mayor en el caso de la epilepsia focal. Aproximadamente el 60% de los pacientes epilépticos tienen una epilepsia focal y de éstos el 25-40% no se controlan adecuadamente mediante tratamiento médico. Y dentro de este último grupo, el 50% son potenciales candidatos a cirugía. Es decir, aproximadamente el 5% de todos los pacientes epilépticos podrían beneficiarse de un tratamiento quirúrgico (Engel, 1993). Sin duda, este es un número importante, ya que la prevalencia de la epilepsia es del 0.5 al 1% de la población, con una incidencia de nuevos casos cercana a 50/100.000 personas al año (Sander, 2003). Las perspectivas de éxito de la cirugía- y, por tanto, en gran medida la decisión quirúrgica- dependen de la detección de una lesión, por lo que la RM juega un papel decisivo.

El rendimiento de la RM depende de muchos factores, pero uno de los más importantes es su calidad, especialmente en el grupo de pacientes con epilepsia focal. Si la posibilidad de detectar una lesión en la RM en un paciente con un diagnóstico inicial de epilepsia es aproximadamente del 13% (King et al., 1998) el porcentaje se duplica cuando el paciente es explorado con un protocolo adecuado de RM y la clínica indica una posible lesión focal (Griffiths et al., 2005). Si se trata de pacientes con epilepsia refractaria, la capacidad de detectar una lesión en RM asciende al 83% (Urbach et al., 2004). En una serie de 385 pacientes con epilepsia refractaria (Urbach et al., 2004) el 66% de los pacientes fueron operados, quedando libres de crisis el 70%. Pero solo el 14% de los pacientes operados tenían una RM negativa y de éstos solamente el 56% quedaron libres de crisis, indicando que la detección de la lesión epileptogénica en RM tiene gran importancia, tanto en la decisión quirúrgica, como en el resultado final. Por tanto, el principal objetivo de la RM es detectar la lesión epileptogénica y su extensión, así como su relación con áreas funcionalmente elocuentes.

Las posibilidades de la RM han ido aumentando a medida que ha mejorado el desarrollo técnico, aunque sigue siendo frecuente que los pacientes acudan a centros de referencia con estudios previos negativos. Casi siempre esto se debe a que no se emplea un protocolo adecuado (a pesar de que la mayoría de los aparatos actuales permiten adquirir imágenes de gran calidad). Se ha demostrado claramente que el empleo de un protocolo de RM “convencional” es inadecuado en el caso de pacientes epilépticos, así como que la sensibilidad aumenta significativamente cuando se emplea un protocolo específico para epilepsia (McBride et al., 1998). Además de realizar un protocolo adecuado, es conveniente que la interpretación se lleve a cabo por neurorradiólogos con experiencia en epilepsia, ya que incluso tratándose de un estudio sin protocolo adecuado la detección de lesiones aumenta significativamente cuando la imagen es interpretada en centros de referencia (Von Oertzen et al., 2002).

Un protocolo de RM en epilepsia debe conseguir imágenes con alta resolución espacial, y, también, con alto contraste entre sustancia gris y sustancia blanca, utilizando diferentes secuencias ya que, gracias a su específico contraste, cada una de ellas aporta información relevante (ver figura 3).

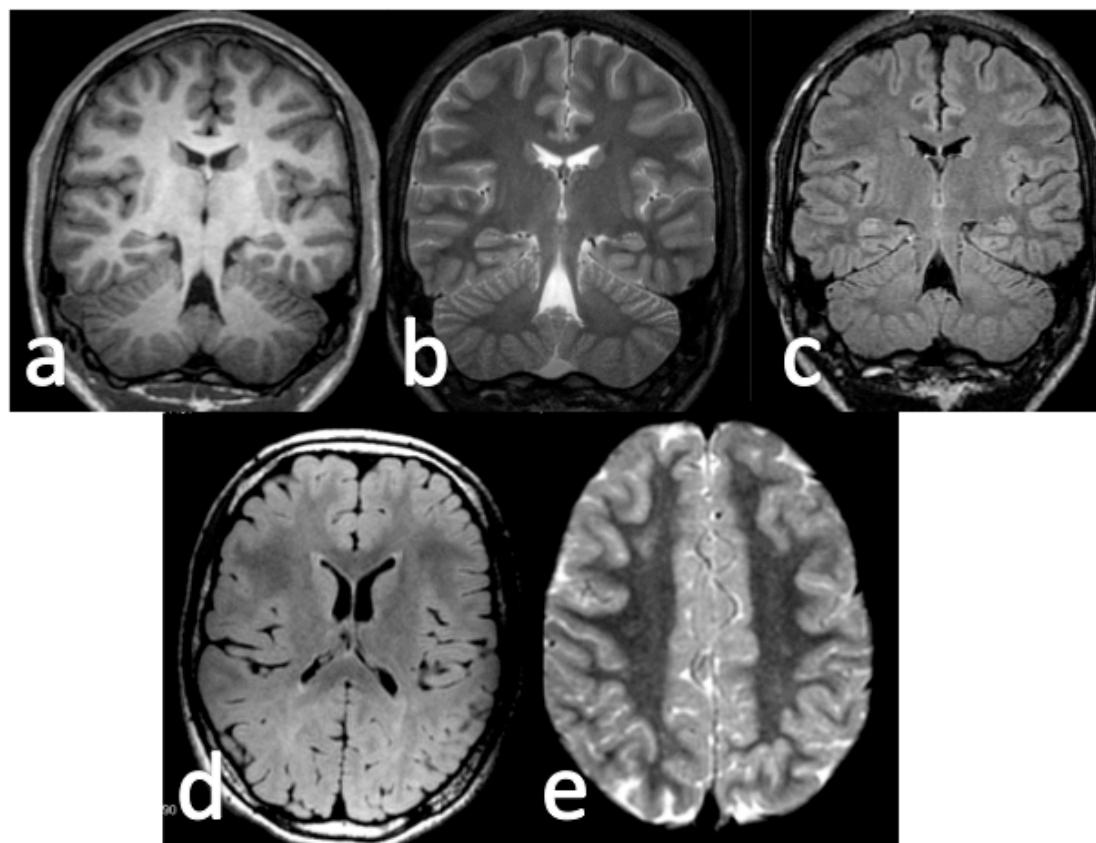


Figura 3. Protocolo de epilepsia. En la fila superior, reconstrucción coronal de la adquisición 3D T1 (a) con Voxel isotrópico en cortes coronales perpendiculares al plano temporal con secuencias T2 (b) y FLAIR (c). Cortes axiales con secuencias FLAIR (d) y T2* (e).

En cuanto a las secuencias T1, se utilizan técnicas de Eco de Gradiente en adquisición tridimensional, de 1 mm de espesor y con matriz menor de 1 mm x 1 mm (Duncan, 1997). Además, es conveniente añadir un pulso de preparación de Inversión Recuperación (IR) para que el contraste entre la sustancia gris y sustancia blanca sea máximo. Esta adquisición tridimensional produce un voxel isotrópico de 1 mm de lado, lo que permite realizar reconstrucciones de la imagen en cualquier plano, incluyendo reconstrucciones curvas y cálculos de volumen (ver figura 4).

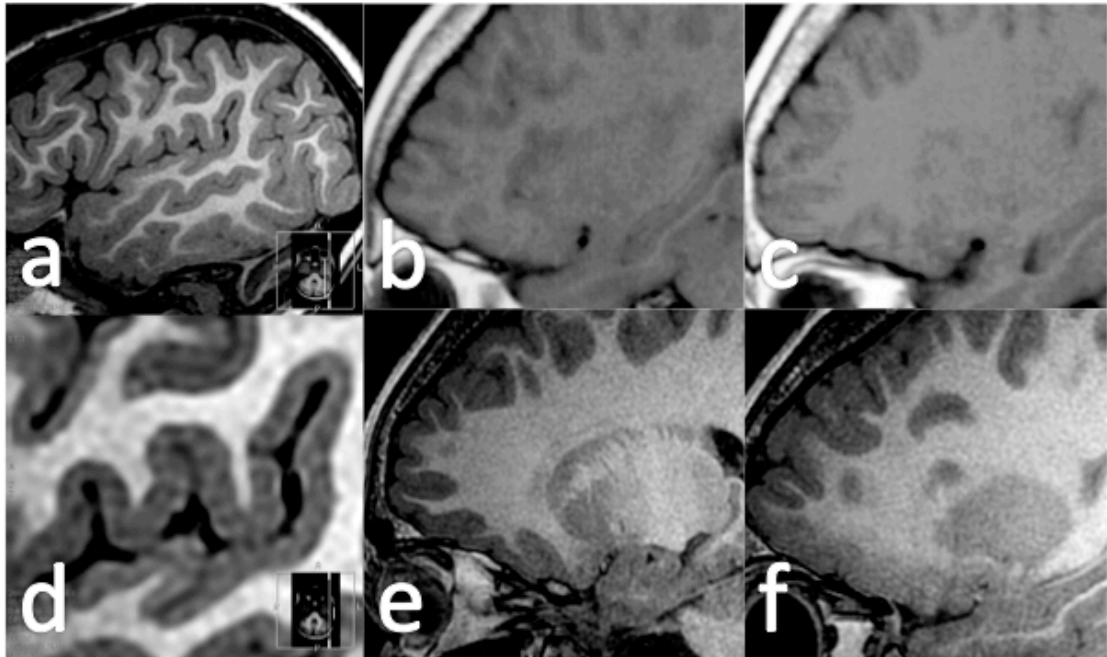


Figura 4. Ejemplos de secuencia T1. Ampliaciones de una adquisición 3D T1 de alta resolución (a, d). Displasia cortical focal orbitofrontal estudiada con secuencias T1 SE (b, c) y con secuencia 3D T1 con Voxel isotrópico (e, f). Las imágenes b y e corresponden a la misma localización en la corteza orbitofrontal normal. Las imágenes c y f corresponden a la corteza orbitofrontal con la displasia. En la secuencia 3D T1 se observa claramente borrosidad en el margen cortical (f), no visible en la secuencia SE (c) debido al escaso contraste entre sustancia gris y sustancia blanca.

Muchas de las lesiones epileptógenas (tumores, ETM, DCF) presentan alta señal en T2 respecto al parénquima normal, por lo que deben realizarse estas secuencias, al menos en 2 planos, con espesor de corte no mayor de 3 mm (Urbach, 2005) (ver figura 5).

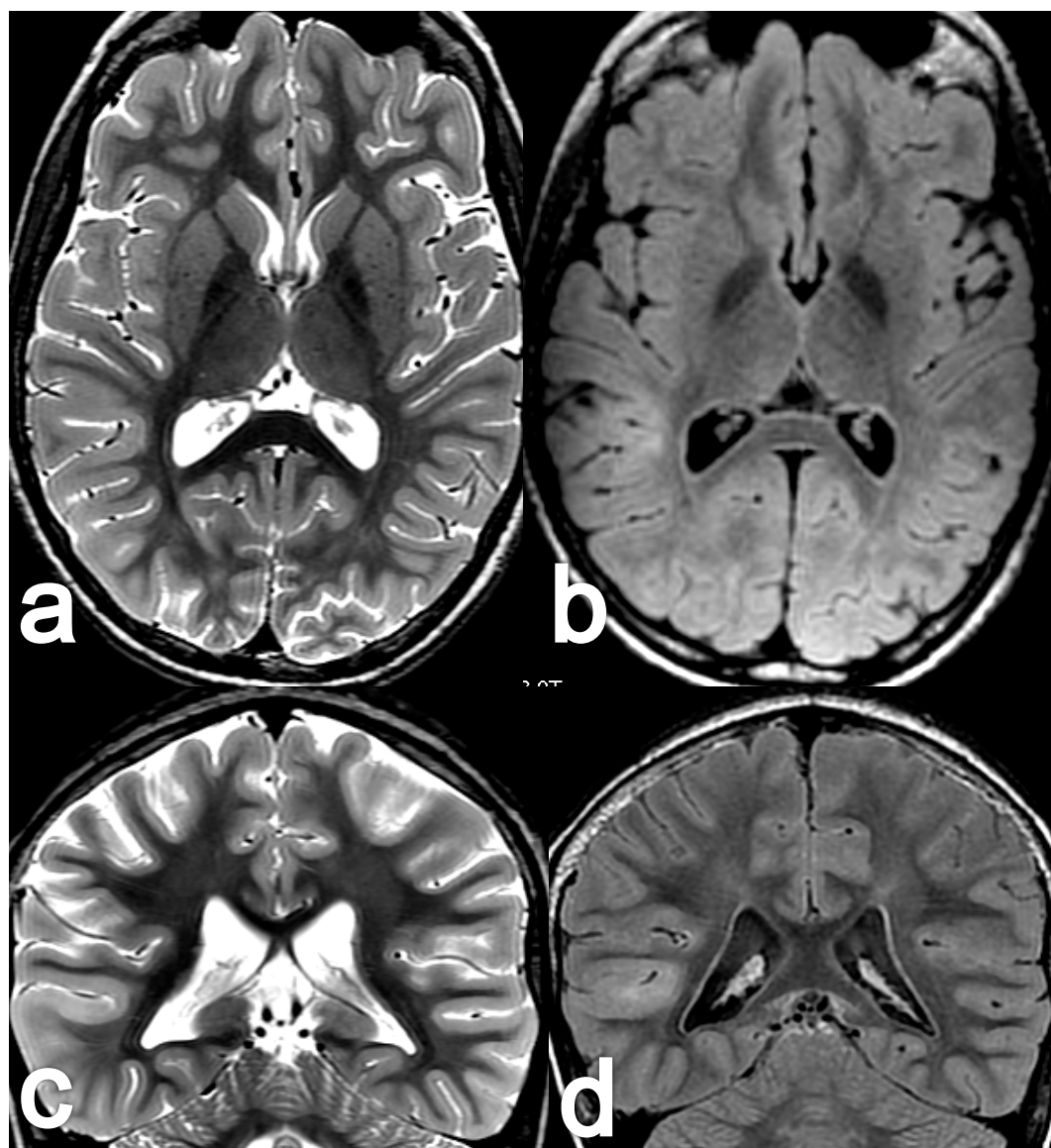


Figura 5. Lesión cortical en paciente con epilepsia. Las secuencias T2 en plano axial (a) y coronal (c) muestran discreto aumento de señal en la corteza temporal derecha, más claramente visible en las secuencias FLAIR (b, d).

Además, deben añadirse secuencias T2 en las que se suprime la señal del líquido cefalorraquídeo (FLAIR) más sensibles para detectar lesiones periféricas, en contacto con el líquido cefalorraquídeo, que también tiene alta señal en las secuencias T2 convencionales (Riederer et al., 1995) (Bergin et al., 1995) (Wiesmann et al., 1996) (ver figura 6). Las secuencias FLAIR también permiten detectar hasta un 40% más de lesiones sutiles, como algunas ETM, DCF y lesiones cicatriciales (Taillibert et al., 1999) (Lenclos et al., 2000). Dada la frecuencia en adultos de lesiones en el lóbulo temporal, se recomienda realizar secuencias T2 y FLAIR en el plano coronal oblicuo, perpendicular al plano temporal (Symms et al., 2004) aunque debe realizarse al menos una secuencia FLAIR en el plano axial, especialmente en niños, donde es más frecuente la epilepsia extratemporal.

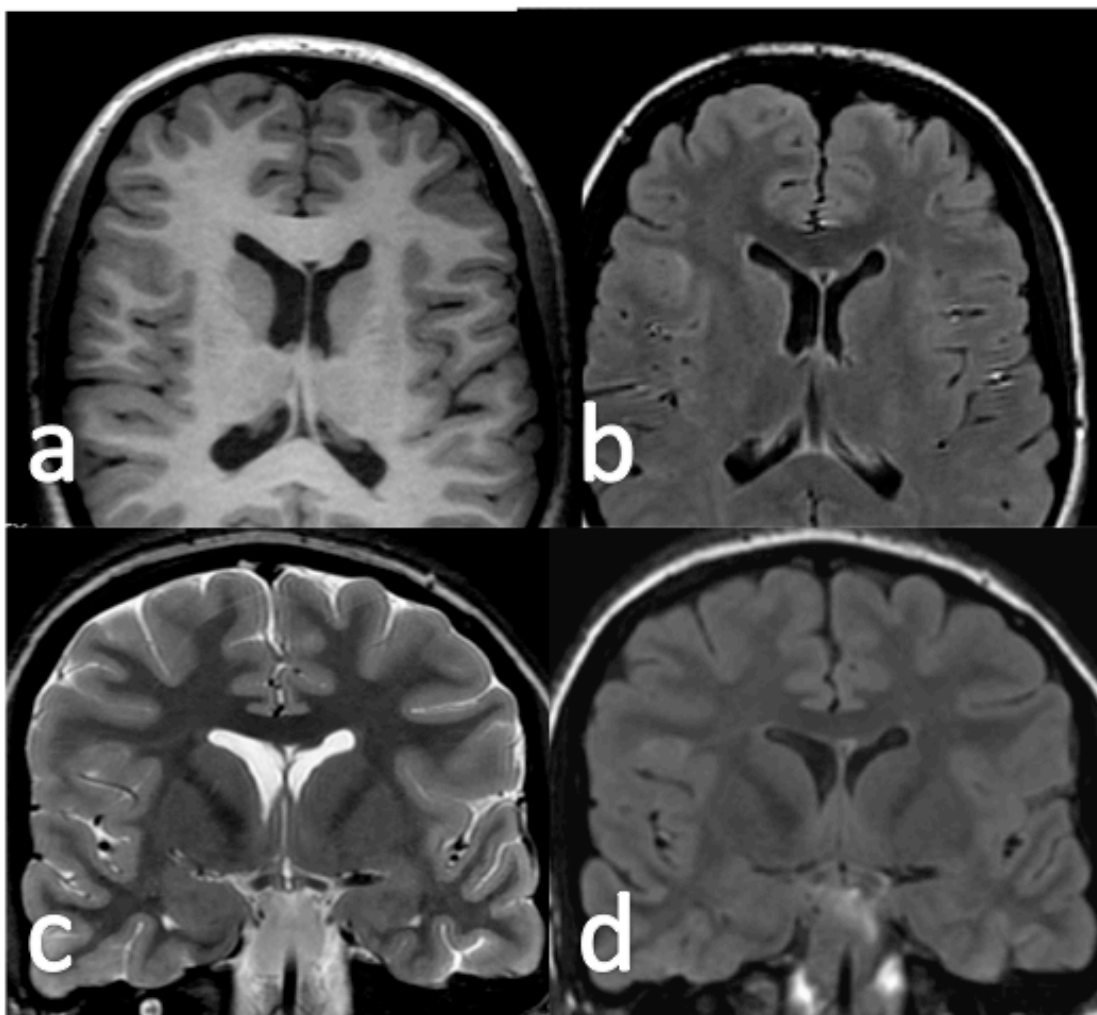


Figura 6. Ventaja de la secuencia FLAIR en la displasia cortical. Displasia de fondo de surco frontal derecha que presenta borrosidad del margen cortical en la secuencia T1 (a) y discreta hiperintensidad yuxtacortical en la secuencia T2 (c) con pequeña línea hiperintensa dirigida al ventrículo. La hiperintensidad yuxtacortical y la línea hiperintensa dirigida al ventrículo son más fácilmente identificables en las secuencias FLAIR (b y d).

Por último, teniendo en cuenta que las secuencias T2 FSE son poco sensibles para detectar algunas lesiones con calcificaciones o restos hemáticos, hay que añadir secuencias T2* (ver figura 7), recomendándose una adquisición axial que incluya todo el cerebro (Woermann and Vollmar, 2009) (ver tabla 1).

Habitualmente es innecesaria la inyección de contraste, salvo que los datos clínicos o la imagen hagan sospechar la presencia de lesiones inflamatorias o tumorales (Elster and Mirza, 1991). En los 3-4 primeros meses las secuencias FLAIR no ofrecen buen contraste entre la lesión y el parénquima sin mielinizar, siendo preferibles las secuencias T1 y T2 (Barkovich, 2005). Y, a partir de los 6 meses, hasta los 18 meses, la mielinización incompleta condiciona imágenes con señal heterogénea, por lo que pueden pasar desapercibidas muchas lesiones, recomendándose realizar un nuevo estudio una vez completada la mielinización, en caso de RM negativa o dudosa (Duncan, 1997).

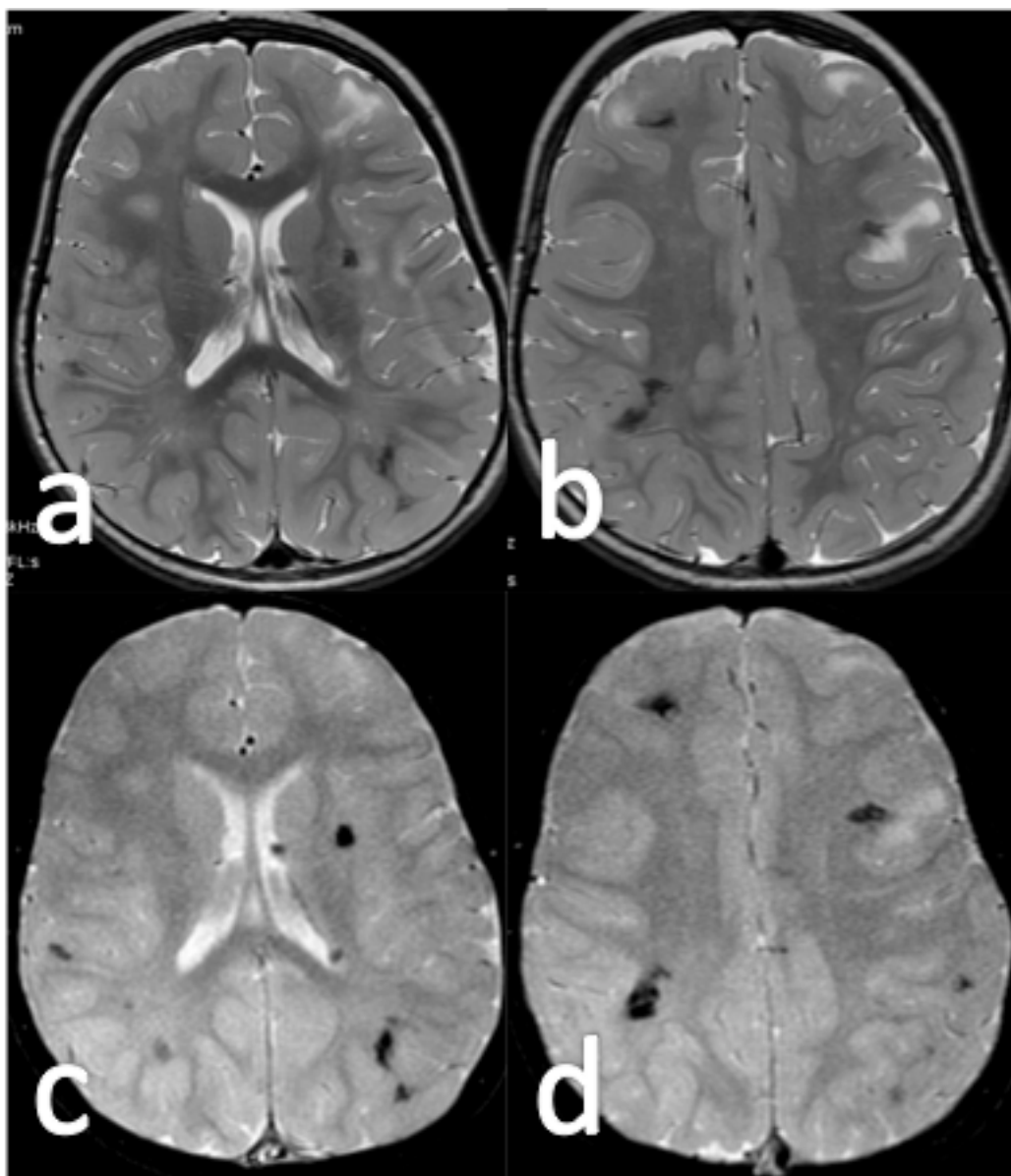


Figura 7. Ejemplo de la mayor sensibilidad de la secuencia T2* frente a la secuencia T2. Esclerosis tuberosa con múltiples hamartomas corticales y nódulos periventriculares, que asocian múltiples calcificaciones en ambos casos. En las secuencias T2 (**a** y **b**) se observan múltiples lesiones hipointensas tanto en el margen cortical como en la pared ventricular. En las secuencias T2* (**c** y **d**) las áreas hipointensas son más evidentes y se observan lesiones no visibles en las secuencias T2, sobre todo en los lóbulos parietales.

Tabla 1. Protocolo de RM en epilepsia

1. LOCALIZADORES	Localizador sagital con secuencia rápida (15-30 seg)
2. BLOQUE 3D-T1	Adquisición 3D-GE en T1, con cortes de 1 mm y voxel isotrópico (puede hacerse con matriz de 256 x 224 en FOV de 250 mm). Plano axial u (opcionalmente) en coronal o sagital. (7-8 min)
3. CORTES AXIALES EPI-GE O GE	Cortes oblicuos en la dirección del hipocampo, de todo el cerebro, con 4-5 mm de espesor e intervalo de 1 mm. Matriz de 256 x 192 en FOV de 240 mm. (EPI: 30 seg. GE: 3 min)
4. CORTES CORONALES T2	Cortes oblicuos perpendiculares al hipocampo, de 3 mm de espesor y 0-0.3 mm de intervalo. Matriz de 512 x 512 (puede hacerse con matriz de 512 x 256 e interpolación a 512 x 512) en FOV de 22-24, abarcando todo el cerebro. (6-8 min)
5. CORTES CORONALES FLAIR	Cortes en la misma localización que los T2, con matriz de 256 x 192 en FOV de 22-24. (5-6 min)
6. OPCIONAL	Deben añadirse cortes axiales con técnica FLAIR y datos similares a la adquisición coronal. Si está disponible, puede realizarse una secuencia 3D-FLAIR.

RM de 3T en Epilepsia

Teniendo en cuenta que el principal objetivo de la RM es la detección de la lesión epileptógena, la calidad de la imagen es determinante. La capacidad de detectar una lesión estructural en pacientes con ELT en los años 80 no sobrepasaba el 50%. La llegada de nuevas secuencias, como la secuencia FLAIR (ver figura 8) y de técnicas de mayor resolución, aumentó significativamente la sensibilidad, acercándose en los años 90 al 90% en el caso de la ETM (Taillibert et al., 1999) aunque en el caso de las DCF la sensibilidad continuaba siendo baja (Von Oertzen et al., 2002).

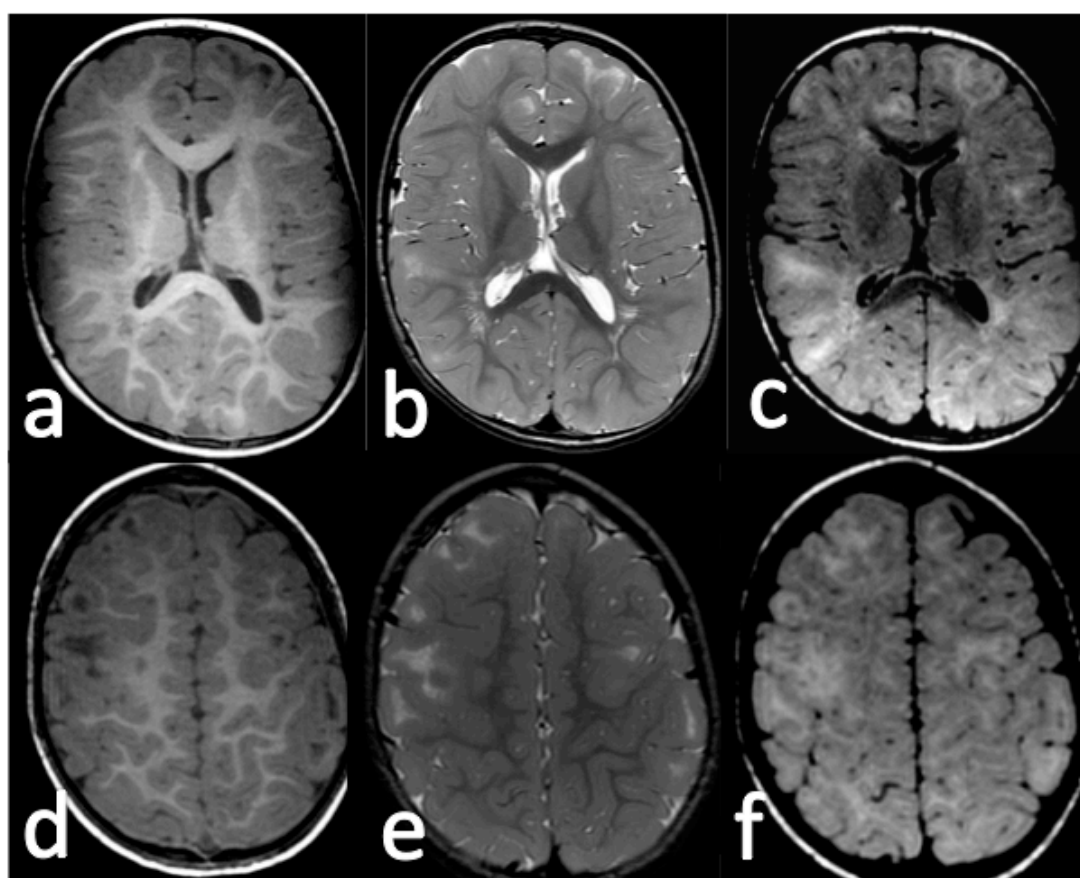


Figura 8. Ejemplo de mayor sensibilidad de la secuencia FLAIR. Esclerosis tuberosa con múltiples hamartomas corticales que se presentan como áreas hipointensas en T1 con borrosidad de margen cortical (**a** y **d**) y áreas hiperintensas córtico-subcorticales en las secuencias T2 (**b** y **e**), que son más evidentes en la secuencia FLAIR (**c** y **f**) observándose además lesiones no visibles tanto en las secuencia T1 como en T2.

Uno de los principales factores que determinan la calidad de la imagen es la relación entre la señal y el ruido (RSR) que finalmente es detectada por la antena de recepción, en la que influyen tanto la calidad de la antena como el campo magnético con el que se trabaja. La RSR guarda una relación aproximadamente lineal con el campo magnético, de forma que el aumento del campo es la mejor forma de aumentar la calidad de la imagen (ver figura 9).

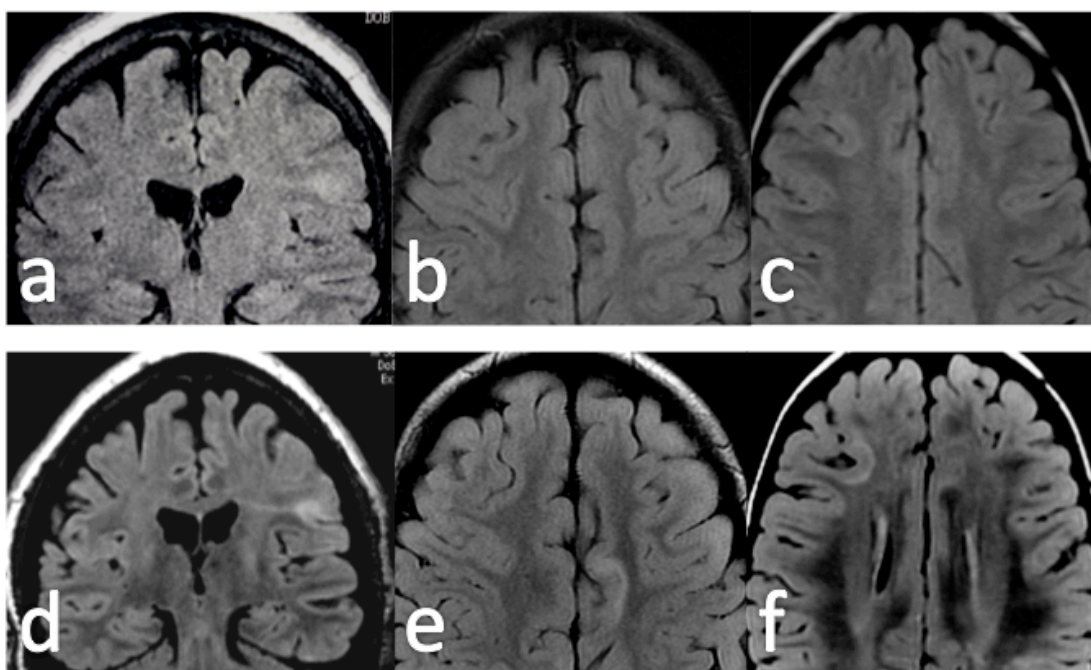


Figura 9. Ejemplo de mejoría de la secuencia FLAIR en 3T frente a 1,5T. Displasias corticales focales estudiadas en 1,5T (a, b y c) que son mejor visualizadas con la misma secuencia y en la misma localización en 3T (d, e y f).

Otra forma de aumentar la RSR es mejorar la recepción de la señal mediante antenas más eficientes. Las antenas convencionales constan de un solo elemento, habitualmente una bobina circular en forma de cilindro. La arquitectura en forma de múltiples pequeñas bobinas, cada una con un canal independiente combinado en fase con los demás, aumenta la recepción de la señal, especialmente en la periferia, lo cual mejora hasta en un 60% la RSR (ver figura 10). La mejoría de las antenas, sobre todo con la aparición de antenas multicanal, incrementó la sensibilidad en la detección de DCF (Grant et al., 1997). Por otro lado, en un protocolo de epilepsia no se concibe el empleo de imanes inferiores a 1,5T ya que es imposible obtener imágenes con la calidad suficiente (McBride et al., 1998) (Duncan, 2002).

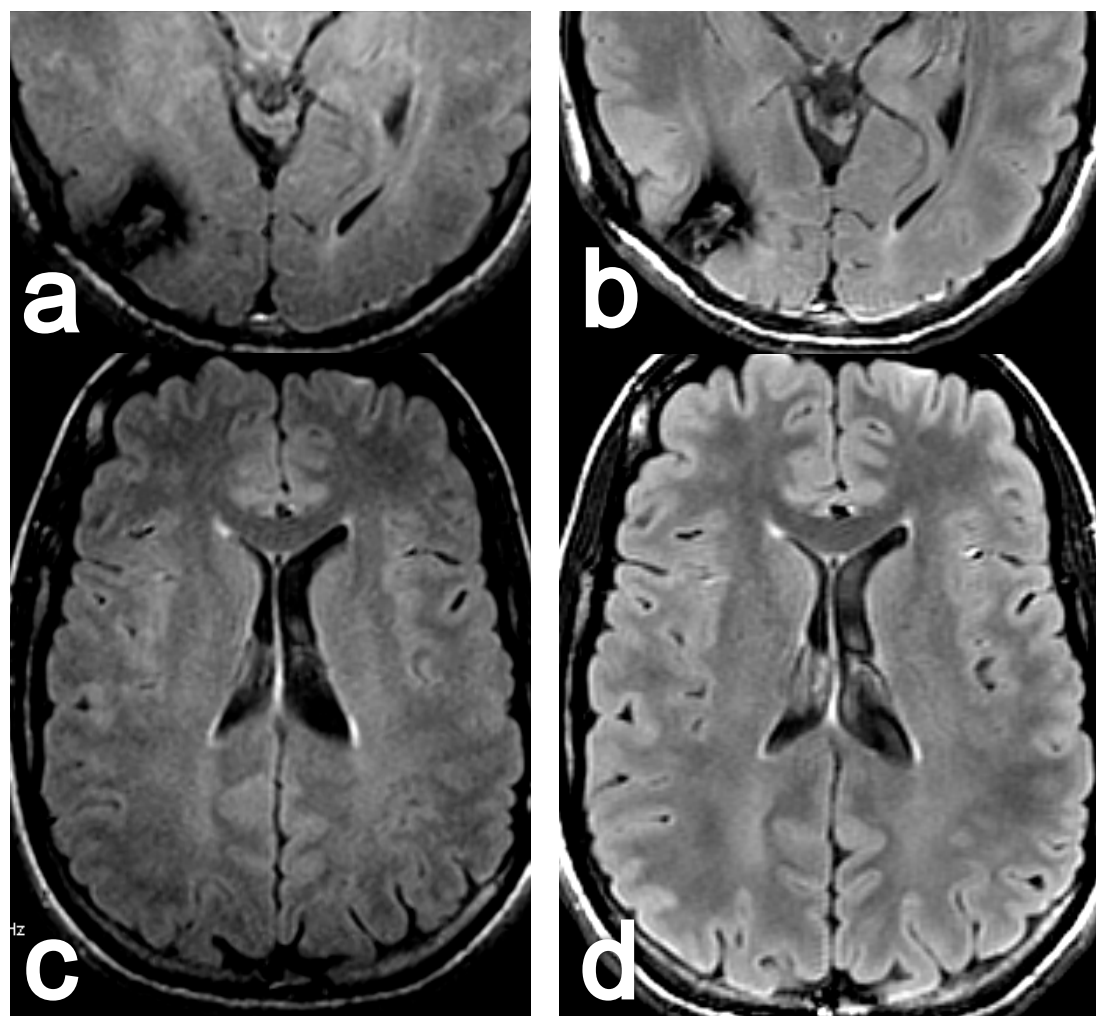


Figura 10. Ejemplo de mejoría de relación señal-ruido en antena multicanal. Cavernoma occipital derecho estudiado con secuencia FLAIR en 1,5T (a) y en 3T (b). Corte axial con secuencia FLAIR realizada en 1,5T (c) y en 3T (d) utilizando el mismo tiempo de exploración y parámetros similares de adquisición, que muestra la mejoría de relación señal-ruido en 3T.

Los imanes de 3T han estado restringidos al ámbito de la investigación hasta esta última década, pero actualmente comienzan a estar disponibles en los centros de referencia, aunque su uso en epilepsia aún no es rutinario, debido, fundamentalmente, a su coste y a la escasez de estudios comparativos entre 1,5 y 3T que demuestren de forma clara la relación de coste/ beneficio en el ámbito de la epilepsia. Cuando la RM comenzaba a utilizarse de forma generalizada en la epilepsia, el coste de esta nueva técnica se valoró respecto a la TC, que era la técnica convencional en aquella época, mucho más barata que la RM (Bronen et al., 1997a) . El impacto sobre el gasto final fue favorable a la RM, a pesar de su mayor coste, ya que la mayor sensibilidad de la RM condicionaba un descenso en la realización de otras exploraciones necesarias en caso de estudio de imagen negativo, como los electrodos invasivos, que, además del riesgo que comportan, son muchos más costosos que la RM. Por otro lado, aunque el coste de la RM de bajo campo es mucho menor comparado con la RM de 1,5T, hoy se desaconseja el

uso de imanes inferiores a 1,5T en epilepsia. En el caso de las DCF, esta relación es similar a la que hoy existe entre la RM de 1,5T y 3T (Griffiths et al., 2005) (Knake et al., 2005) lo que sugiere que, en el futuro, los pacientes epilépticos serán estudiados preferentemente en imanes de 3T, especialmente los niños, donde la DCF es más frecuente y, en general, siempre que la RM de 1,5T sea negativa (Phal et al., 2008).

El principal efecto del aumento del campo es el aumento de la RSR. Teóricamente, la señal de RM mantiene una relación lineal con el campo, por lo que, en principio, la RSR en 3T sería el doble que en 1,5T. Sin embargo, la señal medida finalmente en el receptor depende también del ruido (por eso se considera en términos de RSR) que en la imagen clínica depende de otros factores, incluyendo el tipo de secuencia empleado, la eficiencia del sistema de radiofrecuencia, así como del ruido derivado del propio aumento del campo, su homogeneidad y el efecto dieléctrico (Roschmann, 1987) (Ibrahim et al., 2001). Estudios comparativos muestran resultados variables, dependiendo de la técnica empleada.

Por ejemplo, en Espectroscopia el aumento de RSR es solamente del 25% (Inglese et al., 2006), pero al aumento de RSR se añade el 100% de aumento en el desplazamiento químico, por lo que la resolución de los picos y por tanto la calidad del espectro es claramente mejor (ver figura 11).



Figura 11. Espectroscopia de hidrógeno en 3T y en 1,5T utilizando diferentes tiempos de ECO. En 3T existe mayor relación señal-ruido y mejor definición de los metabolitos, sobre todo cuando se utiliza TE corto.

Sin embargo, en la secuencia BOLD, que emplea secuencias $T2^*$ para los estudios de RM Funcional la RSR aumenta hasta un 110% (Okada et al., 2005) y este efecto es similar en las secuencias $T2^*$ que se emplean en el protocolo de epilepsia (ver figura 12).

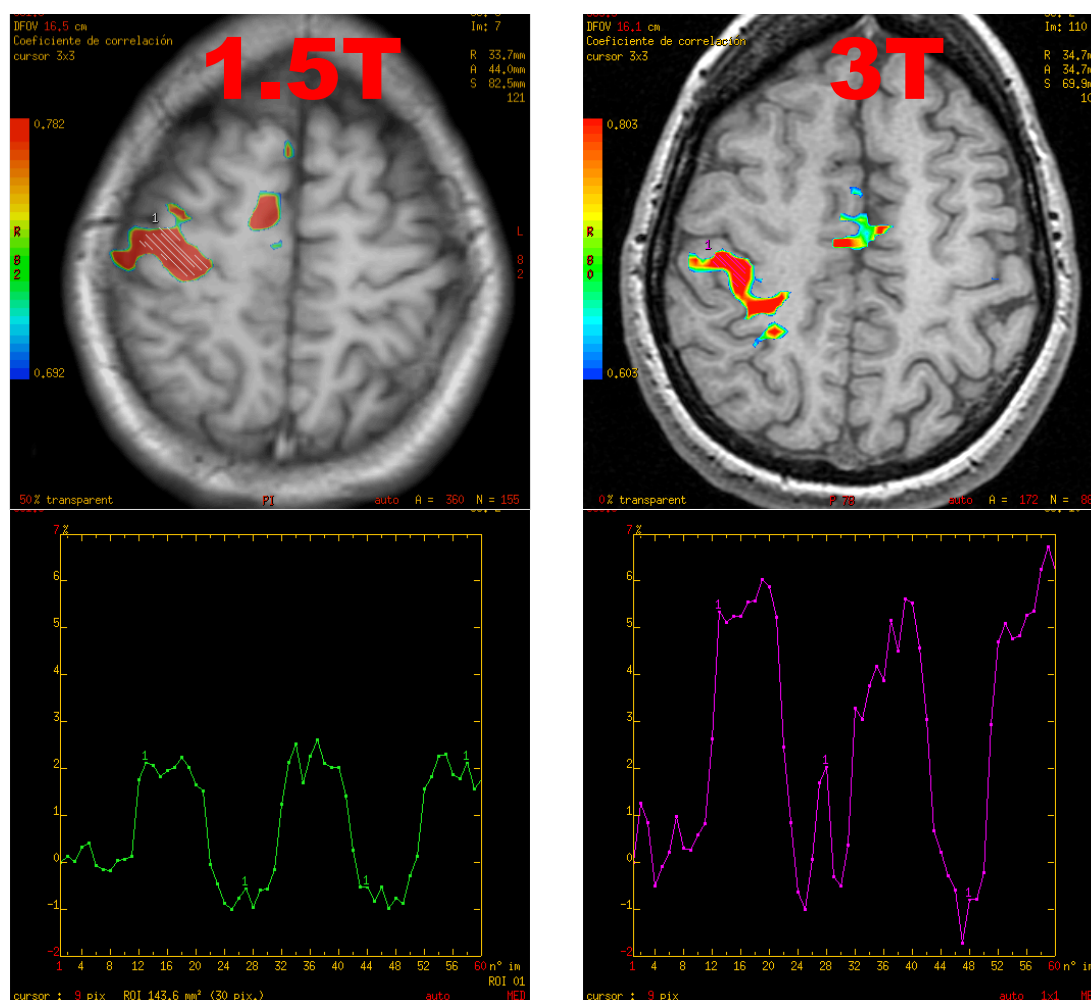


Figura 12. Ejemplo de mejoría del efecto BOLD en 3T frente a 1,5T. Estudio de activación motora que muestra el área motora primaria y el área motora suplementaria en 1,5T y 3T observándose debajo de la imagen las curvas de señal/tiempo que muestran un porcentaje de cambio debido al efecto BOLD mayor del 100% en 3T respecto a 1,5T.

En las secuencias estructurales, la ganancia de RSR se considera del 70% (Vlaardingerbroek 1999) que aunque no llega al 100%, se corresponde con un aumento muy significativo en términos de adquisición de imagen, ya que el tiempo de adquisición mantiene una relación cuadrática con la RSR, por lo que en la práctica sería posible adquirir una imagen con la misma RSR que en 1,5T en la tercera parte del tiempo. Por otro lado, el aumento del campo también afecta al contraste en las secuencias T1 y T2, ya que provoca un aumento del T1 y un acortamiento del T2, que es mayor aún en las secuencias $T2^*$, basadas en susceptibilidad magnética. En el caso de las secuencias T1, el aumento del campo

provoca una disminución del contraste en las secuencias Spin Eco (frecuentemente utilizadas en la rutina clínica). Sin embargo, las secuencias T1 en epilepsia utilizan siempre secuencias de Eco de Gradiente, que incluyen un pulso de preparación IR, en las que no hay una disminución significativa del contraste, y se mantiene el aumento de la RSR (ver figura 13).

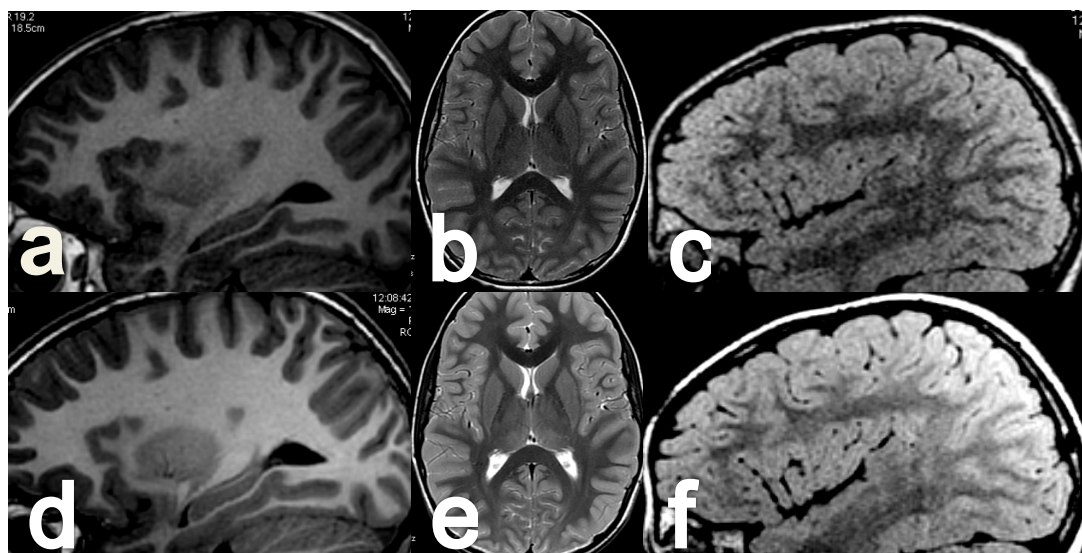


Figura 13. Protocolo de epilepsia en 1,5T y 3T. En la fila superior se presentan adquisición en 1,5T y en la fila inferior la adquisición 3T con secuencias T1 (a y d), T2 (b y e) y FLAIR (c y f). Puede observarse en todas las secuencias realizadas en 3T un aumento en el contraste y de la relación señal/ruido en las secuencias T1 y T2, así como un aumento de la relación señal/ruido sin aumento del contraste en la secuencia FLAIR.

El acortamiento del T2, al contrario que el aumento del T1, provoca incremento del contraste, algo muy deseable en los estudios de epilepsia, ya que los cambios de señal en las lesiones suelen ser más evidentes en estas secuencias. Por tanto, la ganancia de calidad en la imagen estructural en epilepsia es justamente mayor en las secuencias T2, donde a la ganancia de RSR se une la ganancia de contraste (ver figura 14), siendo éste el factor fundamental que contribuye a detectar lesiones no visibles en 1,5T (Briellmann et al., 2003) (Wattjes et al., 2006). Esta situación puede cambiar el manejo de los pacientes (Wattjes et al., 2007) no solamente en términos de coste, sino evitando exploraciones más agresivas. Phal y colaboradores (Phal et al., 2008) estudiaron 25 pacientes con epilepsia focal en imanes de 1,5T y 3T utilizando las mismas secuencias. Las diferencias fueron significativas, tanto en la detección como en la caracterización de lesiones. La RM de 1,5T detectó el 74% y caracterizó correctamente el 69%, mientras que la RM de 3T detectó el 88% y caracterizó correctamente el 85%. Por ello, los autores recomiendan utilizar la RM de 3T cuando la RM de 1,5T es negativa o equívoca.

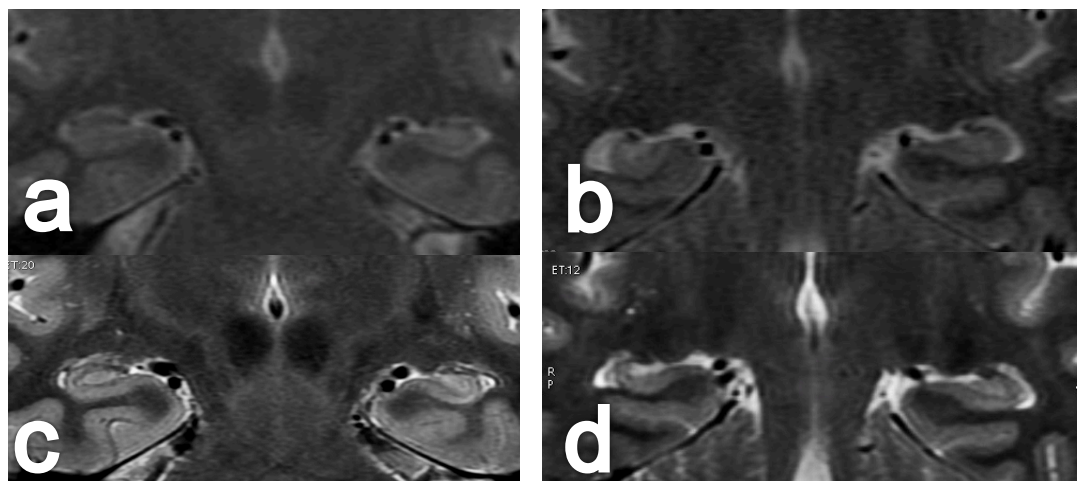


Figura 14. Ejemplo mejoría en señal y contraste en la secuencias T2. Esclerosis temporal medial en dos casos con estudio 1,5T inicialmente negativo. En el caso 1 se trata de una esclerosis temporal medial izquierda adquirida en 1,5T (a) y 3T (c). En el caso 2 se trata de una esclerosis del empolium derecho adquirida en 1,5T (b) y 3T (d). Ambas lesiones son claramente visibles en 3T y solo retrospectivamente identificadas en 1,5T.

RM Estructural en la DCF

La capacidad para definir y extirpar la DCF es la variable más importante que condiciona el pronóstico (Krsek et al., 2009a) y esta habilidad ha ido mejorando con la técnica (Barkovich et al., 1995) (Grant et al., 1997) (Knake et al., 2005) a pesar de que el grado de visibilidad aumenta con la gravedad de la displasia (Palmini et al., 2004) (Lerner et al., 2009). La RM se considera no localizadora en distintos porcentajes, aunque claramente es mucho mas frecuente en las DCF tipo I: hasta el 73% en las DCF tipo I y el 33% de las DCF tipo II (Kim et al., 2000) (Tassi et al., 2002) (Krsek et al., 2009b) (Krsek et al., 2009a). La capacidad de detección varía no solo con el protocolo utilizado, especialmente por el uso de secuencias 3DT1 y FLAIR, sino con la experiencia del neurorradiólogo (Barkovich et al., 1995) (Bastos et al., 1999) (Von Oertzen et al., 2002) (Huppertz et al., 2008).

Los principales signos de DCF en RM sin considerar el tipo, suelen referirse a las DCF tipo II y son: engrosamiento cortical (50-92% de los casos), generalmente detectado en las secuencias T1 (Kloss et al., 2002) (Tassi et al., 2002) (Urbach et al., 2002) (Cohen-Gadol et al., 2004) (Lawson et al., 2005) (Krsek et al., 2009a) (Krsek et al., 2009b) (Lerner et al., 2009) y borrosidad de la interfaz córtico-subcortical (60-80%) (Tassi et al., 2002) (Colombo et al., 2003) (Lawson et al., 2005) (Krsek et al., 2008) (Krsek et al., 2009a) (Krsek et al., 2009b) (Lerner et al., 2009) (ver figura 15).

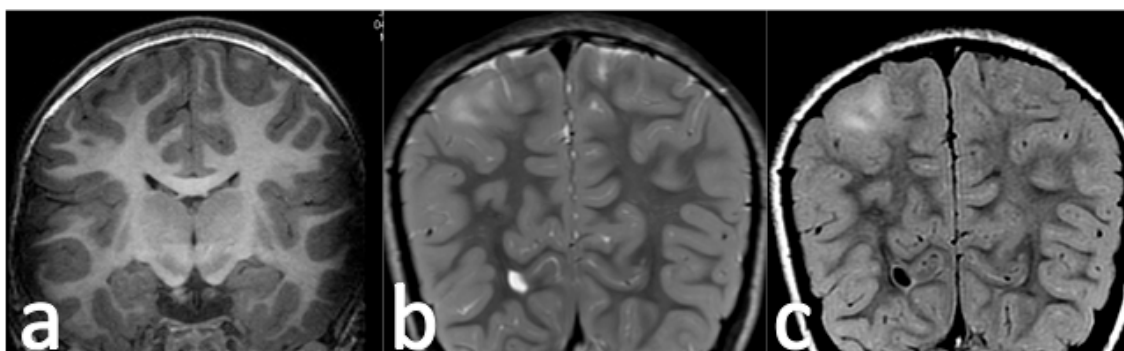


Figura 15. Hallazgos típicos en la displasia cortical focal tipo II. Borrosidad del margen cortical con discreto engrosamiento cortical y alteración de la señal de la sustancia blanca yuxtacortical que presenta áreas hipointensas e isointensas en la secuencia T1 (a) e hiperintensidad mal definida de morfología triangular con vértice dirigido al ventrículo en la secuencias T2 (b) y FLAIR (c).

La señal de la sustancia blanca yuxtacortical puede estar disminuida en T1 (Matsuda et al., 2001) (Colombo et al., 2003) (Lawson et al., 2005) (Krsek et al., 2008) pero los cambios de señal en T1 en la corteza son poco frecuentes (0-23%) (Urbach et al., 2002) (Lawson et al., 2005). La señal de la corteza en T2 presenta hiperintensidad frecuente (46-92%) (Matsuda et al., 2001) (Urbach et al., 2002) (Lawson et al., 2005) (Krsek et al., 2008) y el porcentaje aumenta en las secuencias FLAIR (71-100%) (Urbach et al., 2002) (Krsek et al., 2008). También la señal de la sustancia blanca yuxtacortical está aumentada frecuentemente en T2 (57-75%) (Matsuda et al., 2001) (Colombo et al., 2003) (Cohen-Gadol et al., 2004) (Lawson et al., 2005) (Krsek et al., 2008) y más aún en las secuencias FLAIR (68-92%) (Urbach et al., 2002) (Krsek et al., 2008). La alteración de señal en T2/FLAIR puede extenderse en forma de embudo hasta la pared ventricular, lo que se conoce como “signo transcortical” o “transmantle sign” (TMT) (Barkovich et al., 1997) (Urbach et al., 2002) (ver figura 16).

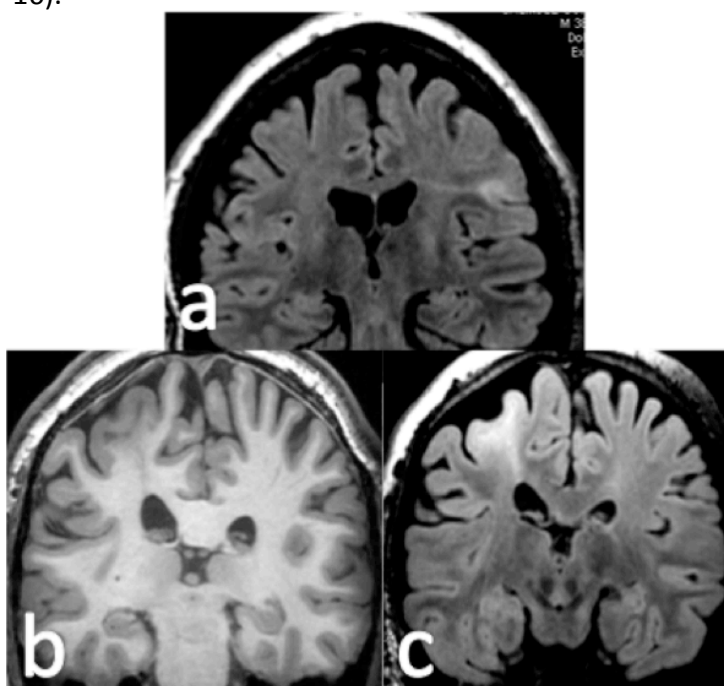


Figura 16. Ejemplos de TMT y displasia. Pequeña displasia cortical focal en el fondo del surco frontal inferior izquierdo (a) que en la secuencia FLAIR presenta hiperintensidad yuxtacortical y banda hiperintensa que se extiende hasta el ventrículo lateral. Displasia cortical focal en la circunvolución frontal media derecha (b y c) que presenta alteración de señal en la sustancia blanca yuxtacortical tanto en T1 (b) como en FLAIR (c) extendiéndose en forma de triángulo hasta el ventrículo lateral derecho.

En general, las secuencia FLAIR son las más sensibles para detectar alteraciones de señal en la DCF, mientras que las secuencias T1 son más sensibles para detectar engrosamiento cortical. De hecho, no se recomienda basarse en las secuencias FLAIR para determinar si existe engrosamiento cortical, sino que debe confirmarse en las secuencias T1 y T2 (Madan and Grant, 2009); sin embargo, en la mayoría de los trabajos se considera el engrosamiento cortical basado en las secuencias T1, fundamentalmente porque es la secuencia que emplea cortes más finos (1-1,5 mm) con posibilidad de reconstrucción multiplanar. En la tabla 2 se presenta el listado de alteraciones en RM en relación con DCF.

Tabla 2. Signos de DCF en RM

1.	Alteración morfológica
1.	Lobular: disminución, aumento
2.	Patrón Giral:
1.	aumento de surco (anchura, profundidad)
2.	Giro “displásico”: irregular, poli(micro)gira
3.	Engrosamiento cortical
4.	Borrosidad del margen cortical
2.	Alteración de señal
1.	En sustancia Gris: poco frecuente
2.	En sustancia Blanca: muy frecuente
1.	Difusa (sutil, extensa)
2.	Focal (marcada, yuxtacortical)
1.	Corona de surco, fondo de surco, mixta
2.	Transcortical (“transmantle sign”)

El signo más frecuente encontrado en las DCF es la borrosidad del margen cortical y es un hallazgo inespecífico, observándose tanto en las DCF tipo I como tipo II. Una de las razones para la clasificación de las DCF en dos tipos ha sido la correlación entre la AP y la apariencia en RM, aunque en esta última existe cierto solapamiento entre ambos tipos. La alteración en la señal se ha atribuido a la presencia de aumento de la celularidad,, células balonadas, gliosis o desmielinización (Usui et al., 2001). En la serie de Tassi (Tassi et al., 2001) la alteración de señal está en proporción con el número de células displásicas y células balonadas, lo que puede explicar la mayor frecuencia de alteraciones de señal en las DCF tipo II. El signo transcortical es característico de las DCF tipo II (Barkovich et al., 1997) y en la serie de Urbach (Urbach et al., 2002) se presenta en 18 de 24 DCF tipo IIb en FLAIR y en 16 de 22 en T2 (observándose en la AP la presencia tanto de células balonadas como de gliosis) aunque la frecuencia varía según las series entre el 10 y el 90% (Matsuda et al., 2001) (Tassi et al., 2001) (Urbach et al., 2002) (Colombo et al., 2003) (Lawson et al., 2005) (Krsek et al., 2008) (Lerner et al., 2009). La presencia de calcificaciones es rara y debe hacer sospechar la posibilidad de una Esclerosis Tuberosa (Inoue et al., 1998) si bien las DCF tipo II se han considerado indistinguibles de las lesiones de la Esclerosis Tuberosa (Mackay et al., 2003). En las DCF tipo I pueden encontrarse muchas de las alteraciones presentes en la DCF tipo II, salvo el signo transcortical, aunque lo característico es la presencia de hipoplasia

lobar (que no se observa en las DCF tipo II) y aumento de señal en T2 tenue y mal definido en la sustancia blanca, que frecuentemente se extiende a más de un lóbulo (Krsek et al., 2009b) (ver figura15).

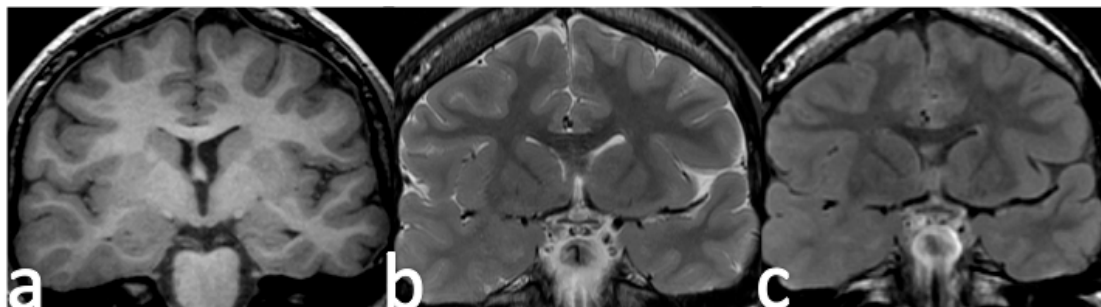


Figura 17. Ejemplo de displasia cortical tipo I en lóbulo temporal derecho. Cortes coronales con secuencias T1 (a), T2 (b) y FLAIR (c). Puede observarse discreta borrosidad del margen cortical con mínimo engrosamiento cortical en todas las secuencias. La sustancia blanca no presenta alteraciones en la secuencia T1, pero presenta mínimo aumento de señal en la secuencias T2 y FLAIR, sobre todo en ésta última.

La diferenciación mediante imagen entre DCF tipo I y II fue liderada por Tassi y Colombo, pertenecientes al grupo de Spreafico, que formaba parte del panel de expertos que definió la clasificación de Palmini. El trabajo de Colombo, más centrado en la RM (Colombo et al., 2003), revisa 49 pacientes operados con diagnóstico de DCF, en la que excluyen pacientes que asocian tumores, pero incluyen pacientes con otras alteraciones (sobre todo ETM) que constituyen la mayor parte de la serie (el 57%) lo que hoy se considerarían DCF tipo III, siendo muy escasos los pacientes con DCF tipo I aislada. Utilizan un protocolo convencional, que incluye secuencias 3D-T1 y FLAIR, aunque no detallan el espesor de corte. Se basan en la semiología habitual en RM, aunque discriminan entre alteración de señal en T2 grave y sutil como criterio diferenciador. Consideran la hipoplasia focal cuando hay aumento del espacio subaracnoideo o cuando, por comparación con el hemisferio contralateral, el volumen de la sustancia blanca es menor.

El diagnóstico de DCF tipo II se considera muy probable cuando coexisten tres patrones: engrosamiento cortical, borrosidad del margen cortical e hiperintensidad yuxtacortical con o sin TMT. Reconocen que los criterios de DCF tipo I son menos claros y se basan en la existencia de alteración de señal leve en la sustancia blanca y/o hipoplasia lobar, aunque puede haber otros signos presentes, sin que se reúnan los tres criterios previos de DCF tipo II. En su trabajo se confirma, mediante imagen, la existencia de dos grupos separados de DCF, con clínica y pronóstico diferente (73% libres de crisis en DCF tipo II frente al 34% en el caso de DCF tipo I), previamente propuestos por el mismo grupo utilizando criterios AP (Tassi et al., 2001) (Tassi et al., 2002). Sin embargo, existe cierto solapamiento, sobre todo en el caso de algunas DCF tipo I, que presentaron signos típicos de DCF tipo II. Un trabajo retrospectivo más reciente en una serie pediátrica (niños y adolescentes operados entre 1992 y 2002) mucho más numerosa (94 casos de DCF tipo I y 70 casos de DCF tipo II) también encuentra diferencias significativas en RM entre las DCF tipo I y II,

aunque con matices diferentes (Krsek et al., 2008). El porcentaje de RM no informativa es del 34% (40% en DCF tipo I y 4% en DCF tipo II). Consideran que la borrosidad del margen cortical y la alteración de señal en sustancia blanca son signos inespecíficos, presentes tanto en DCF tipo I como tipo II, aunque consideran cualquier tipo de alteración de señal, sin distinguir cuando ésta es sutil y mal definida, lo que otros autores consideran como característica de las DCF tipo I, a diferencia de la alteración franca de la señal en la sustancia blanca, más característica de las DCF tipo II. El TMT solo lo observan en la DCF tipo II y el engrosamiento cortical con alteración del patrón giral es muy específico de DCF tipo II, mientras que el patrón típico de la DCF tipo I es la hipoplasia lobar, asociando ETM en el 30% de los casos, que nunca se asocia con DCF tipo II en esta serie.

Resumen y Situación Actual

En una revisión reciente (Bernasconi et al., 2011) se recuerda que la RM sigue siendo incapaz de demostrar la lesión epileptógena hasta en el 40% de los casos (Berg et al., 2003) (McGonigal et al., 2007) y que el pronóstico postquirúrgico con RM negativa es peor (Fauser et al., 2008) (Kim et al., 2009) (Tellez-Zenteno et al., 2010) lo que hace necesaria la colocación de electrodos intracraneales (Fauser et al., 2008) con complicaciones similares a la cirugía (Tanriverdi et al., 2009) que, sin embargo, permite obtener buenos resultados en un 40-60% (Wetjen et al., 2009) (Tellez-Zenteno et al., 2010). Naturalmente, esto refuerza la necesidad de aumentar la calidad de imagen.

Teniendo en cuenta que la secuencia FLAIR es la más sensible para detectar pequeñas alteraciones de señal en DCF, tal como se ha expuesto previamente, el aumento de la resolución espacial en esta secuencia puede ser crucial. La aparición de secuencias FLAIR en adquisición 3D permite, no solamente disminuir el espesor de corte de los 2-4 mm típicos de los estudios convencionales en 2D a cortes de 1 mm, sino también añadir la posibilidad de reconstrucción multiplanar (figura 18), tanto ortogonal como en plano curvo, lo que aumenta la sensibilidad (Madan and Grant, 2009). Un estudio más reciente (Saini et al., 2010), realizado en imán de 1,5T, compara la eficiencia de las secuencias 2D-FLAIR respecto a las 3D-FLAIR en 9 pacientes, y confirma que en los 9 casos mejora la visualización, incluyendo 3 casos en los que la secuencia FLAIR 2D no mostró alteraciones significativas.

La aparición de imanes de 3T junto con antenas multicanal ha mejorado la sensibilidad, especialmente aumentando la resolución de las secuencias 3D T1 y FLAIR, y permitiendo disminuir el espesor de corte en las secuencias 2D en T2 hasta 1-2 mm (Knake et al., 2005) (Wiggins et al., 2006) (Strandberg et al., 2008) (Alvarez-Linera, 2010), lo cual permite detectar pequeñas alteraciones de señal no visibles con las secuencias habituales del protocolo de epilepsia (figura 19).

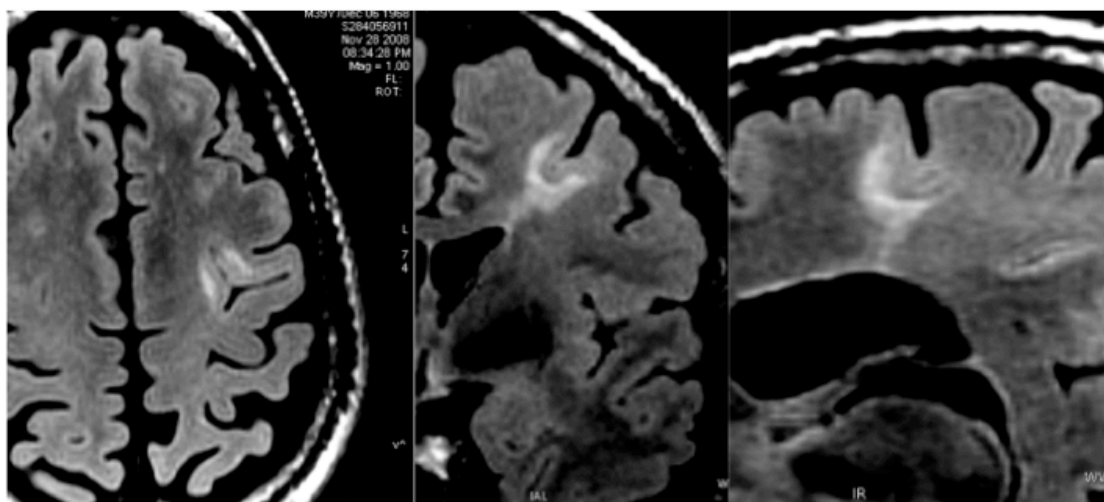


Figura 18. Secuencia 3D FLAIR. Reconstrucciones en diferentes planos de una adquisición con Voxel isotrópico de 1 mm en el caso de una displasia de fondo de surco, mostrando tanto la alteración de señal yuxtacortical como la alteración de señal desde la corteza al ventrículo en las reconstrucciones en plano oblicuo.

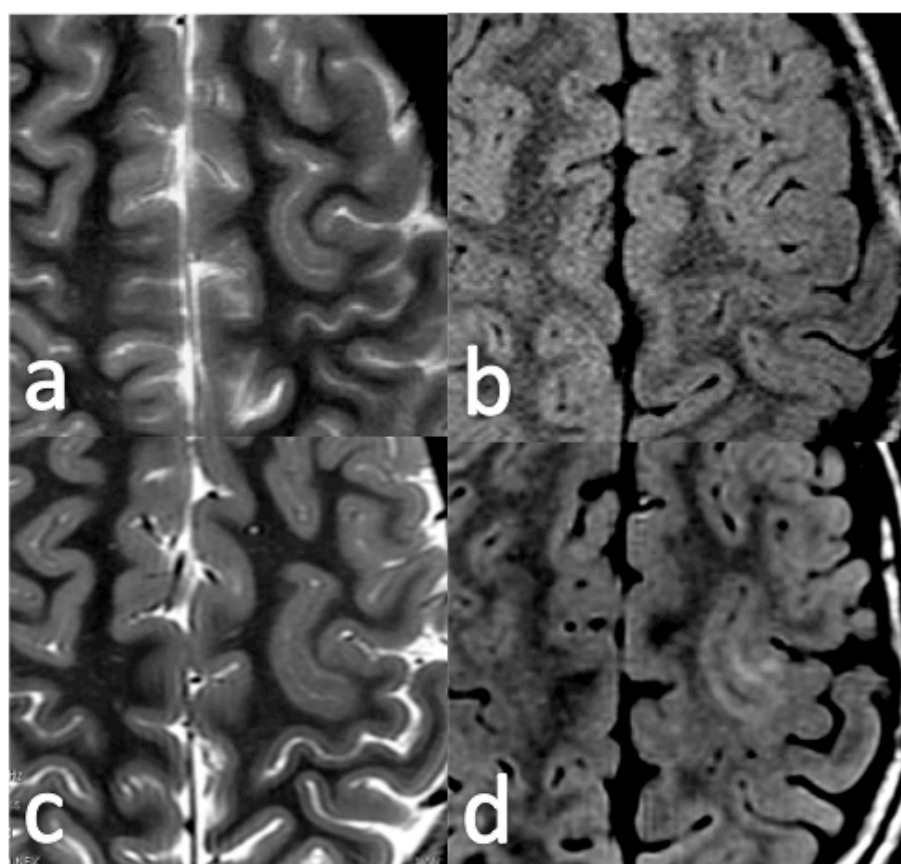


Figura 19. Estudio negativo en 3T con protocolo de epilepsia convencional. Cortes axiales con secuencias T2 (a) y FLAIR (b) en imagen de 3T con protocolo de epilepsia convencional donde no se identifica claramente una pequeña displasia frontal izquierda con cortes de 3 mm. En la fila inferior, el mismo estudio realizado en otro imán de 3T con cortes de 1 mm donde puede observarse, en las secuencias T2 (c) y FLAIR (d) la hiperintensidad yuxtacortical y la borrosidad del margen cortical con mayor claridad.

Se han propuesto diferentes estrategias de postprocesado automático, como la técnica llamada Voxel Based Morphometry (VBM), que permite comparar la RM estructural en 3D con un patrón normal derivado de la media de un grupo de sujetos normales, para tratar de aumentar la sensibilidad (Salmond et al., 2002). Se han detectado aumentos en la concentración de sustancia gris en el 63-86% (Kassubek et al., 2002) (Wilke et al., 2003) (Bonilha et al., 2006) (Colliot et al., 2006b) (Bruggemann et al., 2007) aunque el postprocesado automático aumenta los falsos positivos (Colliot et al., 2006b). En la población pediátrica, la técnica VBM no resulta particularmente útil debido a la variabilidad de los patrones normales que cambian con el crecimiento y la maduración cerebral. Otros métodos que analizan cambios de señal en T2 pueden dar buenos resultados en lesiones ya evidentes en el análisis visual, pero dan malos resultados cuando se trata de lesiones sutiles (Salmenpera et al., 2007) (Focke et al., 2009), que es cuando, de hecho, podrían ser de utilidad; además, se dan también falsos positivos (Salmenpera et al., 2007). La sensibilidad puede aumentar cuando se analizan varias secuencias simultáneamente (Rugg-Gunn et al., 2006) (Salmenpera et al., 2007) (Pell et al., 2008) pero se requieren más investigaciones para implantar la técnica en el ámbito clínico.

Teniendo en cuenta que muchas DCF presentan alteraciones en el patrón giral, se han propuesto métodos para detectar aumentos patológicos en la anchura o en la profundidad de los surcos, ya que a veces pueden ser el único signo visible de una DCF (Bronen et al., 2000). Las anomalías surco-girales pueden ser difíciles de detectar en reconstrucciones ortogonales de los estudios 3D, ya que las DCF pequeñas suelen localizarse en el fondo de un surco (Besson et al., 2008). De hecho, se han detectado alteraciones en la conectividad mediante técnicas de Tensor de Difusión (DTI) (Lee et al., 2004) (Widjaja et al., 2009). Para conjugar estos hallazgos se ha intentado modelar las características de las DCF, combinando, además, grosor cortical, borrosidad y alteración de la señal, lo que aumenta la sensibilidad manteniendo la especificidad (Bernasconi et al., 2001). Se detectó engrosamiento cortical en el 95% de los casos de DCF tipo II (Colliot et al., 2006a) y borrosidad en 72-96% (Huppertz et al., 2005) (Colliot et al., 2006a). Además, se han objetivado alteraciones en la textura de la imagen no detectables visualmente (Antel et al., 2003) (Bernasconi, 2004). Con esta técnica se detectaron automáticamente 15 de 18 casos, incluyendo 4 de 7 lesiones con RM negativa, aunque también se dieron falsos positivos (Colliot et al., 2006b). Otros autores han utilizado secuencias de DTI, pero sin resultados claros (Rugg-Gunn et al., 2001) (Rugg-Gunn et al., 2002) sobre todo en el caso de lesiones pequeñas con RM negativa (Tuch et al., 2002). En definitiva, las técnicas de análisis automatizado de la imagen estructural tienen gran potencial, pero requieren un mayor refinamiento y experiencia para que se plantee su utilización regular en la clínica.

Los adelantos que claramente han demostrado utilidad para aumentar la sensibilidad en la RM estructural, se basan en el aumento de la RSR y el contraste mediante la combinación de imanes de 3T junto con antenas multicanal (Knake et al., 2005). El aumento del tiempo de exploración (que contribuye a aumentar la RSR al aumentar el número de medidas) que conllevan, puede permitir aumentar la

resolución espacial y disminuir el espesor de corte sin perder contraste, lo que pudiera aumentar la sensibilidad. Pero no hay estudios publicados con espesor de corte inferior a 2 mm en las secuencias T2 y FLAIR, ni estudios que utilicen imanes de 3T junto con secuencias 3D-FLAIR hasta el momento. Por último, hay que señalar que estas técnicas podrían mejorar no solo la detección, sino la delimitación de la lesión epileptógena, lo que es muy importante puesto que el grado de detección de la lesión en RM tiene mucho impacto sobre el resultado quirúrgico, es más importante de cara al pronóstico que el definido por el EEG, incluyendo electrodos invasivos (Palmini et al., 1991) (Palmini et al., 1994), y la posibilidad de identificar lesiones múltiples o cercanas a áreas funcionalmente elocuentes también influye en el pronóstico (Kral et al., 2003) (Fauser et al., 2004) (Fauser et al., 2008).

Aunque se han descrito diferencias significativas entre las DCF tipo I y tipo II en la RM de 1,5T, tal como se ha expuesto ya previamente, existen discrepancias entre la RM y la anatomía patológica, y tanto algunas DCF tipo I pueden presentar características típicas de DCF tipo II en RM, como -en menor medida- algunas DCF tipo II pueden presentar características en RM típicas de DCF tipo I. Los estudios con RM de 3T en DCF (Knake et al., 2005) (Wiggins et al., 2006) (Strandberg et al., 2008) se han centrado en valorar la sensibilidad respecto a la RM de 1,5T, pero no analizan si se mejora la diferenciación entre DCF tipo I y tipo II. Es posible que al aumentar la información en los imanes de 3T se pueda diferenciar mejor entre ambos tipos de displasia.

IMAGEN FUNCIONAL: PROTOCOLO DE EPILEPSIA

La RM es la modalidad principal de imagen en epilepsia, pero la imagen funcional puede aportar información complementaria, que en ocasiones es la más relevante, especialmente cuando la RM es negativa o dudosa. En los casos de epilepsia no lesional, la colocación de electrodos es obligatoria, pero la colocación de electrodos guiada únicamente con datos clínicos y de EEG está plagada de errores que pueden llevar al fracaso quirúrgico (Sood and Chugani, 2006) por lo que la imagen funcional juega un papel muy importante en la planificación de la colocación de electrodos profundos. Por otro lado, cuando la RM detecta una DCF, la colocación de electrodos puede seguir siendo necesaria, ya que frecuentemente la ZE se extiende más allá de la lesión visible en RM (Richardson et al., 1996).

El SPECT interictal puede mostrar un área de hipoperfusión coincidiendo con la ZE, pero la sensibilidad es solamente del 50%, por lo que su uso de forma aislada no es aconsejable (Harvey et al., 1993).

El SPECT ictal es mucho más sensible y puede mostrar un área de aumento de la perfusión, aunque en las DCF frecuentemente existe propagación rápida de la actividad que hace que la hiperperfusión se extienda más allá de la ZE (Van Paesschen et al., 2007a) e incluso provocar falsos positivos (Dupont et al., 2006). A partir de los 60 segundos del final de la crisis, los falsos positivos aumentan de forma significativa, y en casos de epilepsia temporal la propagación al otro lóbulo temporal ("*postictal switch*") ocurre en todos los casos a partir de los 100 segundos

(Goffin et al., 2008). Es útil comparar con el SPECT interictal (McNally et al., 2005) especialmente cuando se utiliza técnica SISCOM (Vera et al., 1999) (Kaiboriboon et al., 2002) (Ahnide et al., 2007) (figura 20), aunque se recomienda supervisar los estudios con EEG, ya que en ocasiones las crisis subclínicas pueden provocar hiperperfusión “interictal”, que darían lugar a falsos negativos (Lee et al., 2006). Además de las dificultades técnicas, la realización de SPECT ictal es muy compleja desde el punto de vista logístico y requiere la presencia constante de personal especializado para realizar la inyección del radiofármaco en el momento apropiado, por lo que su uso no es rutinario.

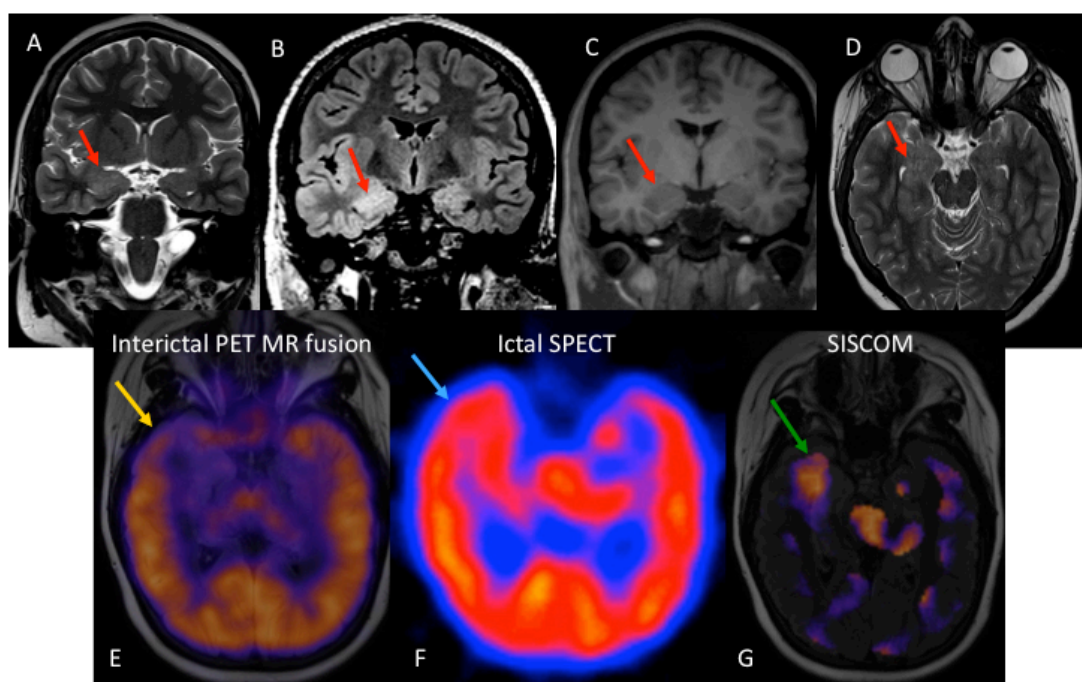


Figura 20. Imagen funcional en DCF de amígdala derecha. En la fila superior se observan secuencias T2 (A y D), FLAIR (B) y T1 (C) que muestran discreto aumento de tamaño de la amígdala cerebral derecha con ligera hiperintensidad en T2 y FLAIR. En la fila inferior se observa PET interictal fusionado con RM que muestra hipometabolismo temporal medial derecho (E). El Spect ictal (F) muestra discreto aumento del flujo sanguíneo temporal medial derecho, aunque es de difícil valoración. En la técnica SISCOM (G) se observa una diferencia significativa de flujo en región temporal medial derecha. Imagen cedida por SK Ellica et al., Harvard Medical School, ASNR anual meeting, 2012.

El PET tarda en fijarse al menos 30 minutos, por lo que no es posible plantear estudios ictales, salvo en pacientes en *status* o con crisis prolongadas durante la inyección, que suelen ser anecdóticos. Aunque la presencia de áreas hipermetabólicas se ha relacionado siempre con crisis prolongadas después de la inyección del radiofármaco, y, además, suele haber fenómenos de propagación (Barrington et al., 1998) en ocasiones pueden producirse con crisis subclínicas (Henry and Van Heertum, 2003) por lo que puede ser recomendable la supervisión con EEG. Los estudios con PET son, por tanto, interictales y suelen mostrar hipometabolismo (figura 21), que estaría relacionado, tanto con disminución de la funcionalidad neuronal, como con fenómenos de inhibición sináptica. El

hipometabolismo cambia con el control de las crisis (Benedek et al., 2006) y se relaciona también con cambios cognitivos (Van Paesschen et al., 2007b).

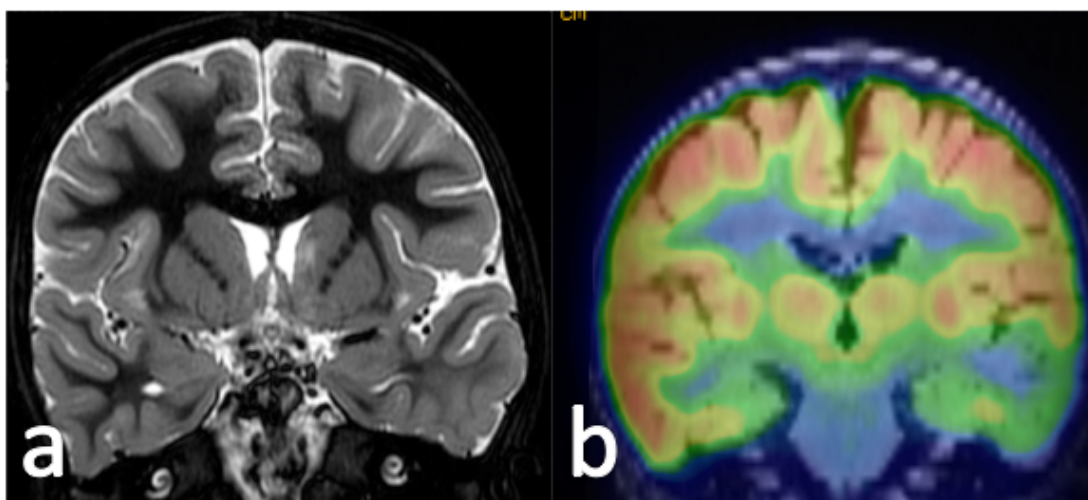


Figura 21. Displasia cortical focal temporal izquierda. En la secuencia T2 (a) se observa discreta borrosidad del margen cortical y aumento tenue de la señal en sustancia blanca de lóbulo temporal izquierdo. En la imagen de PET correspondiente se observa hipometabolismo en el lóbulo temporal izquierdo (b).

El PET puede ser informativo en casos de RM negativa, sobre todo ante DCF tipo I (Kim et al., 2000). Además, la identificación de áreas hipometabólicas con PET es un factor de buen pronóstico postquirúrgico cuando coincide con el resto de los datos (Lee et al., 2005) y puede cambiar el manejo en el 50% de los pacientes con DCF (Ollenberger et al., 2005). La sensibilidad del PET interictal es muy superior al SPECT interictal (Spencer, 1994) y similar al SPECT ictal, que está en torno al 70-90% (Devous et al., 1998) (Spanaki et al., 1999) (Zaknun et al., 2008) aunque ambas técnicas tienen menor sensibilidad en la epilepsia extratemporal, en la que la sensibilidad el SPECT no suele ser mayor del 66% (Weil et al., 2001) (Lee et al., 2008). En el caso del PET, el hipometabolismo puede extenderse más allá de la ZE, y, por ejemplo, en la epilepsia temporal puede haber hipometabolismo frontal (la Fougere et al., 2009). La sensibilidad del PET en la epilepsia temporal con RM negativa es del 80% (la Fougere et al., 2009) , aunque en la epilepsia extratemporal baja al 30-60% (Ryvlin et al., 1998) (Drzezga et al., 1999) (Won et al., 1999). Es importante tener en cuenta, que en caso de RM negativa, cuando el PET identifica una alteración metabólica, la mayor parte de los casos corresponden a una DCF (Vinters et al., 1992) incluyendo los pacientes con epilepsia temporal y RM negativa (Kuba et al., 2011). Sin embargo, en la epilepsia extratemporal, en el caso de que la RM sea negativa, la sensibilidad del PET sin postprocesos específicos no es mayor del 50% (Casse et al., 2002) (Lee et al., 2005), aunque cuando el PET es positivo y coincidente con los datos electroclínicos es un buen indicador pronóstico (Lee et al., 2003).

Como ya se expuso en el capítulo de evaluación prequirúrgica, los estudios de PET en epilepsia se realizan siempre en la fase interictal y cuando muestran alteraciones

lo hacen en forma de áreas hipometabólicas. Los estudios ictales no se consideran factibles, principalmente por problemas logísticos –ya que la vida media del radiofármaco es demasiado corta para poder disponer de éste de forma continuada, a la espera de un evento ictal- y también por la propia biodinámica del radiofármaco, que necesita de un tiempo largo para ser captado (a diferencia del SPECT): la propagación de la actividad ictal hacia áreas alejadas de la ZE, haría poco fiable la exploración. Sin embargo, existen algunos trabajos, principalmente publicados por el grupo de Chugani, en los que se realizaron PET ictales (Chugani et al., 1994) que dieron lugar a zonas hipermetabólicas. Por otro lado, es conocido que en los PET realizados en *status epilepticus* se observan habitualmente áreas hipermetabólicas (de Jong et al., 2008) (Shahar et al., 2008) (figura 22), incluso en los casos en los que el EEG es negativo (Dong et al., 2009).

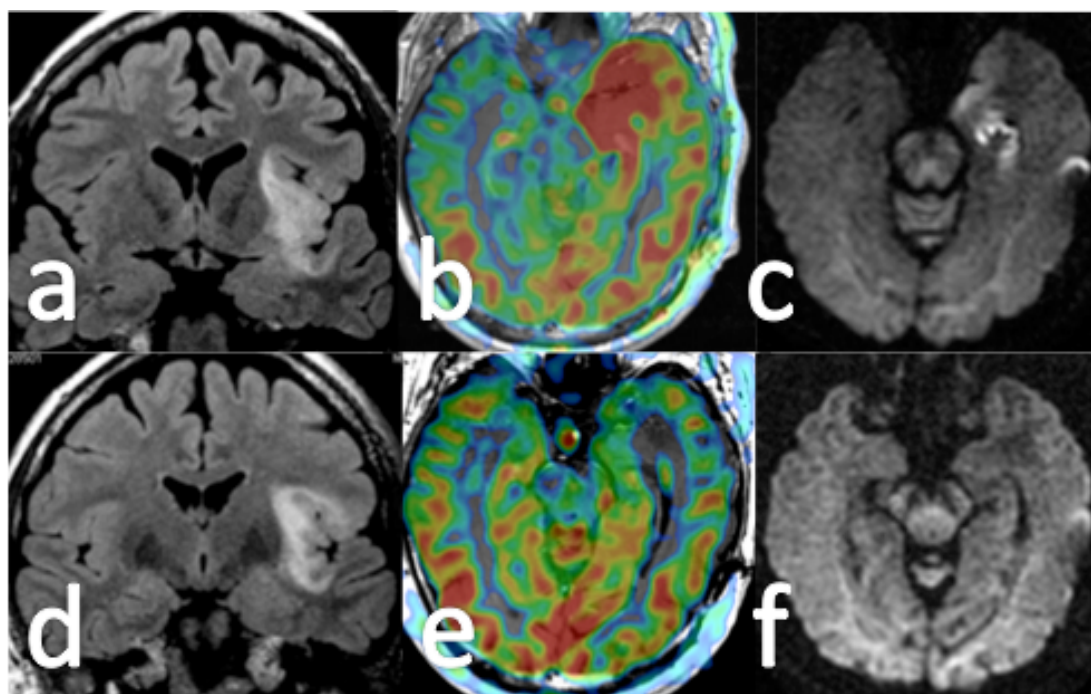


Figura 22. *Status* epiléptico en paciente con glioma frontotemporal izquierdo. En la fila superior se observan imágenes durante el *status*. La secuencia FLAIR muestra un área de hiperintensidad afectando a la ínsula izquierda y parcialmente a los lóbulos frontal y temporal (a). El estudio de perfusión (b) muestra marcadamente aumento del volumen sanguíneo regional temporal medial izquierdo y en el estudio de difusión (c) se observa hiperintensidad en hipocampo izquierdo y en región medial del polo temporal en relación con edema postcrítico. En la fila inferior se observan las imágenes correspondientes a la misma técnica y localización una vez resuelto el status. No hay cambios en el estudio estructural. El estudio de perfusión muestra disminución del flujo sanguíneo regional y en el estudio de difusión se observa discreta hipointensidad que indica resolución del edema postcrítico.

A pesar de la teórica posibilidad de propagación (que solamente se ha publicado con SPECT, quizás debido en parte a la rareza de los estudios con PET en fase ictal), todos los trabajos que muestran hipermetabolismo en PET en estudios ictales, se

localizan en estrecha relación con la ZE (de Jong et al., 2008) (Shahar et al., 2008) (Dong et al., 2009), por lo que el hipermetabolismo seguramente se relaciona con la actividad paroxística que existe en la ZE durante la fase ictal o post-ictal. En nuestra práctica clínica, hemos observado que en el *status* debido a una DCF el PET mostraba intenso hipermetabolismo en la propia DCF, rodeado de una extensa zona hipometabólica (figura 23).

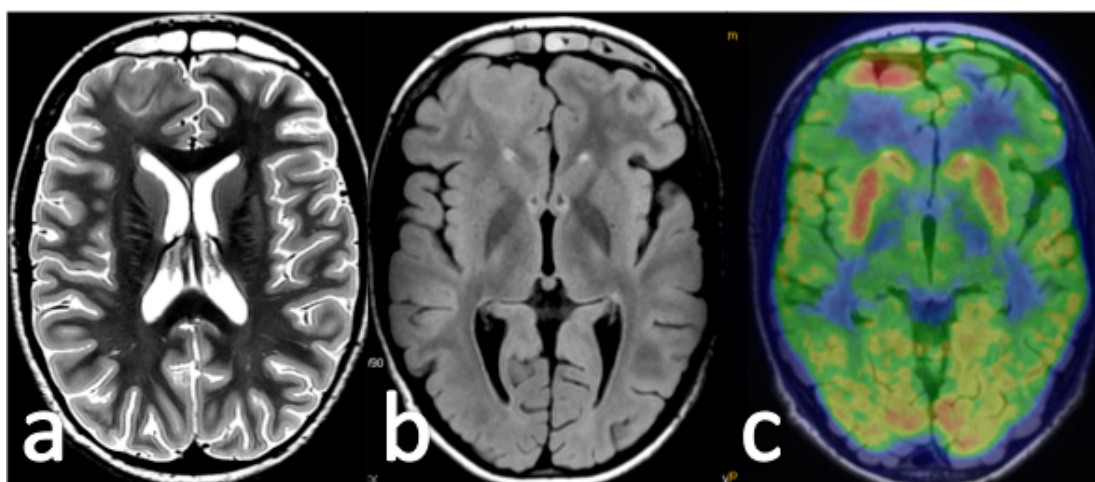


Figura 23. Status epiléptico en paciente con displasia cortical focal frontal derecha. Cortes axiales con secuencias T2 (a) y FLAIR (b) que muestran borrosidad del margen cortical e hiperintensidad yuxtacortical triangular con vértice dirigido al ventrículo. El PET corregistrado con la RM (c) muestra hipometabolismo global salvo en corteza visual y en ganglios basales, con marcado hipermetabolismo en la corteza correspondiente a la displasia cortical focal.

Aunque poco frecuentes, existen algunos estudios que muestran hipermetabolismo en PET en fases interictales. En un trabajo con 23 niños y adolescentes con espasmos intratables, el grupo de Chugani (Chugani et al., 1993b) refiere que el PET fue positivo en todos los casos (aunque la RM solamente mostró lesiones focales en 7) y en 5 de los 23 se observó hipermetabolismo focal rodeado por un área hipometabólica, un porcentaje relativamente alto y que no ha sido reproducido posteriormente en otras publicaciones, aunque ocasionalmente se ha publicado como un fenómeno aislado (Oka et al., 1998). En estos casos se plantea la posibilidad de que crisis subclínicas o actividad epileptiforme intensa cercana en el tiempo puedan dar lugar a hipermetabolismo focal en el PET (Chugani et al., 1993a) (Oka et al., 1998). Por otro lado, la mayoría de los casos con RM negativa y PET positivo (tanto con áreas hipometabólicas como hipermetabólicas) (Chugani et al., 1993b) correspondieron a DCF. Por tanto, no debe descartarse la posibilidad de detectar áreas hipermetabólicas en estudios practicados en pacientes con DCF. El principal problema del hipermetabolismo en PET es que puede interpretarse como una zona normal, ya que la corteza normal presenta alto metabolismo, aunque si el aumento del metabolismo supera al de la corteza normal o existe hipometabolismo circundante, puede ser identificado como patológico. En casos dudosos, la repetición del PET puede ser útil ya que la zona hipermetabólica puede evolucionar a una zona hipometabólica si las condiciones funcionales se modifican.

Los estudios funcionales son frecuentemente necesarios en las DCF, ya que la sensibilidad de la RM puede ser baja y hasta el 60% de las intervenciones con RM negativa son DCF tipo I (Siegel et al., 2005) (McGonigal et al., 2007) (Jayakar et al., 2008). Por otro lado, es frecuente que la ZE se extienda más allá de la lesión visible en RM. El problema en estos casos es que no siempre la alteración metabólica es debida a la existencia de una displasia subyacente, sino que puede ser un fenómeno reactivo. Por ejemplo, en la ETM, donde la lesión se localiza en el hipocampo, es frecuente que el hipometabolismo afecte a todo el lóbulo temporal, e incluso se extienda al lóbulo frontal, y se ha comprobado que estas zonas hipometabólicas pueden normalizarse después de la cirugía (Nelissen et al., 2006). Además, en estos casos el EEG ictal puede localizar erróneamente, lo cual, unido a la baja sensibilidad de la RM (especialmente en la DCF tipo I) puede explicar la variabilidad en los resultados quirúrgicos (Mathern et al., 1999) (Kloss et al., 2002) (Kral et al., 2003) (Chung et al., 2005) (Alexandre et al., 2006) que varía de 30-66% en DCF tipo I comparada con 67-79% en DCF tipo II donde la RM es mas frecuentemente positiva (Tassi et al., 2002) (Widdess-Walsh et al., 2005) (Fauser et al., 2008). La imagen funcional añade valor en el 33% de los casos con RM y EEG no concordantes y facilita la planificación de la implantación de electrodos profundos (Juhász et al., 2000) (figura 24).

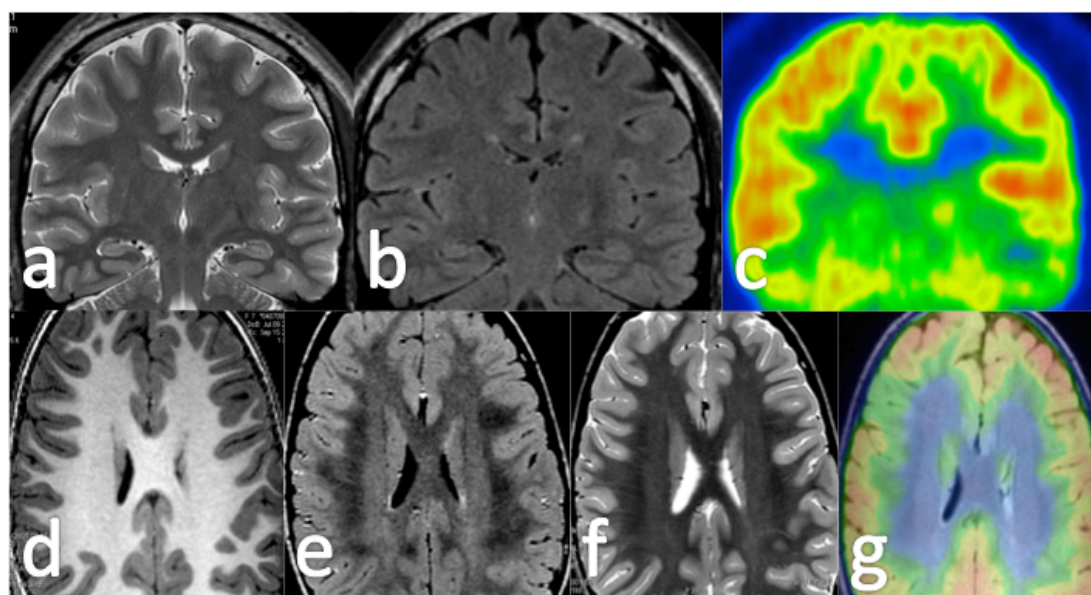


Figura 24. Ejemplos de RM negativa con PET positivo. En la fila superior, displasia cortical tipo I temporal izquierda sin alteraciones significativas en la secuencia T2 (a) y FLAIR (b) y con hipometabolismo temporal izquierdo en PET (c). En la fila inferior displasia tipo II frontal derecha con dudosa borrosidad cortical en las secuencias T1 (d) FLAIR (e) y T2 (f) sin alteración de la señal yuxtacortical ni engrosamiento cortical y con un claro hipometabolismo en PET (g).

Existen diversos radiofármacos, además del Flúor Deoxi-Glucosa (FDG) que es el más habitual, que pueden emplearse en PET de epilepsia. El más utilizado es el Flumazenil, un análogo de las benzodiazepinas relacionado con receptores de GABA, cuya captación baja en la ZE, aunque de forma más local que el FDG (Savic et al., 1996). La disminución de la captación es proporcional a la epileptogenicidad (lo que subraya la importancia de la pérdida de la inhibición como un mecanismo de epileptogenicidad) y puede ser un buen complemento del PET-FDG (Ryvlin et al., 1998) pero en DCF se han descrito también áreas de aumento de captación (Duncan, 1999). Por otro lado, el Flumazenil va ligado al Carbono 11 (no al Flúor 18) con una vida media de solamente 20 minutos (frente a las 3 horas del FDG) lo que limita su uso a centros que dispongan de un ciclotrón. Todo esto hace que en las DCF el fármaco que se utiliza habitualmente en PET sea FDG.

FUSIÓN PET-RM EN DCF

En la última década se han realizado importantes esfuerzos para combinar la información estructural de la tomografía computarizada (CT) y la RM con la información funcional del PET. Inicialmente, la combinación de información se realizaba de forma visual utilizando imágenes separadas, frecuentemente informadas por especialistas diferentes, lo cual, aunque de gran utilidad, tenía importantes limitaciones, especialmente relacionadas con la localización exacta de las alteraciones observadas en la imagen funcional. A pesar de que la fusión de imagen funcional y estructural es posible mediante software específico, se trata de sistemas relativamente lentos y sobre todo con errores de localización, debido a la dificultad para encontrar puntos de coincidencia fiables entre ambas modalidades.

El desarrollo de aparatos de doble modalidad comenzó con el PET-CT, que rápidamente está sustituyendo a los PET convencionales debido a la clara superioridad, no solamente logística, sino también en términos de exactitud y facilidad para fusionar ambas imágenes. La experiencia en el uso de estos aparatos ha demostrado que la información que resulta de la unión de ambas imágenes sobrepasa ampliamente a la obtenida de forma secuencial, y es consecuencia de la mejor localización de las alteraciones funcionales, y, también, de la mejor tipificación de las alteraciones estructurales. El desarrollo del PET-CT se ha producido, en su mayor parte, en el ámbito de los estudios oncológicos, la mayoría en patología sistémica y en menor medida neurológica, debido a que la capacidad de resolución de contraste en los estudios cerebrales es bastante limitada en el CT, y la mayor parte de los estudios cerebrales se llevan a cabo mediante RM.

Recientemente se están desarrollando prototipos de PET-RM que permitirían la fusión exacta del PET y la RM, pero aún no están disponibles en el entorno clínico. Sin embargo, dado que la principal limitación que presenta la fusión de la RM y el PET es la exactitud del corregistro, la llegada del PET-CT ofrece nuevas posibilidades para la obtención de imágenes fusionadas de RM y PET, ya que al ser obtenidas las imágenes del PET y CT en la misma localización, es posible llegar a fusionar la RM y el PET a través del corregistro de RM y CT. El corregistro de RM y CT actualmente puede realizarse con rapidez y precisión mediante programas semiautomáticos, que

posteriormente dan lugar, automáticamente, a la fusión de la RM y el PET, ya que éste se ha adquirido en la misma localización que el CT (figura 25).

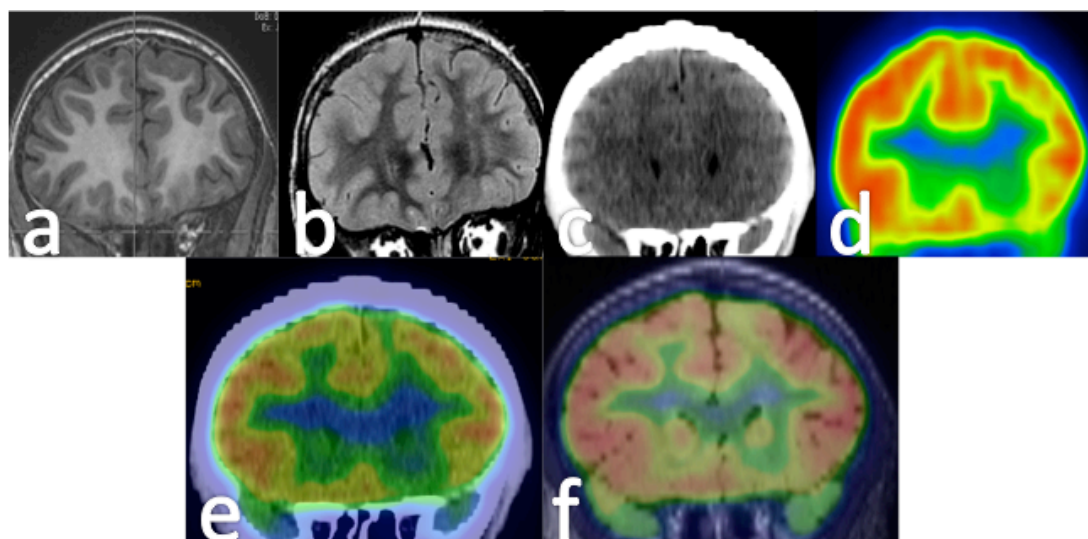


Figura 25. Proceso de fusión PET-RM en displasia cortical focal frontal izquierda. Cortes coronales con secuencias T1 (a) y FLAIR (b) y reconstrucción coronal en la localización correspondiente CT (c) así como reconstrucción coronal en la misma localización del PET (d) realizado al mismo tiempo que el CT. En la fila inferior se observa la fusión del CT con el PET (e) y la fusión de la secuencia FLAIR y el PET (f).

Las primeras aplicaciones de la imagen PET-RM se han desarrollado en estudios oncológicos, si bien en el estudio de tumores cerebrales la RM dispone de técnicas funcionales, sobre todo de perfusión, que permiten tipificar los tumores con muy buenos resultados, muchas veces mejor que con PET, ya que disponen de mayor resolución espacial (figura 26).

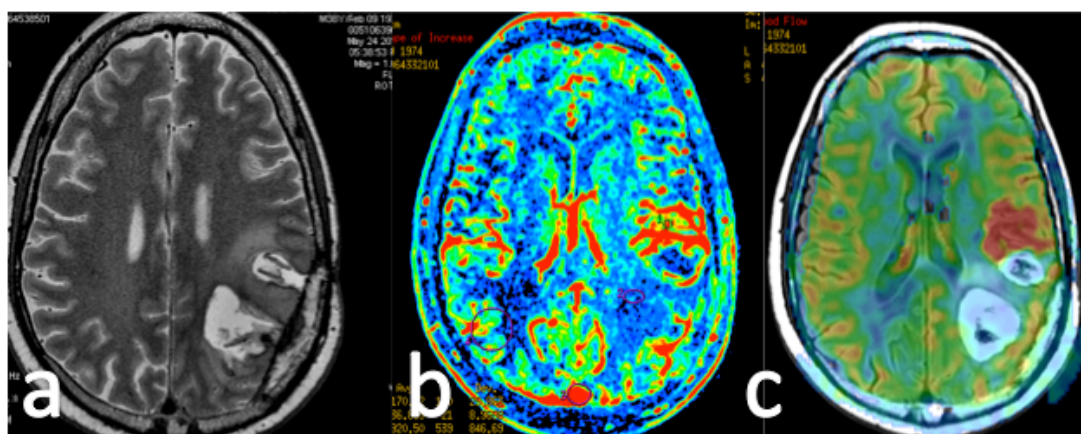


Figura 26. Figura 26. Estudio postquirúrgico en paciente con glioblastoma multifocal de alto grado que presenta resto tumoral frontal izquierdo (a). En el estudio de perfusión de alta resolución (b) se observa además del resto lesional, por delante del lecho quirúrgico parietal izquierdo, una zona de aumento de perfusión en el borde quirúrgico, no visible en el estudio de baja resolución (c).

Por otro lado, el estudio de enfermedades degenerativas mediante PET-CT es, por sí mismo, suficientemente bueno en la mayoría de los casos, ya que las alteraciones metabólicas suelen ser difusas o bastante extensas, lo que permite localizarlas suficientemente bien mediante las imágenes estructurales obtenidas mediante CT (figura 27). Sin embargo, las alteraciones metabólicas pueden ser más sutiles en epilepsia, y, sobre todo, más pequeñas, especialmente en el caso de las DCF. Esto ha motivado la publicación reciente de algunos trabajos que demuestran el valor añadido de la fusión PET-RM, aunque por ahora solamente existen 2 publicaciones con series de pacientes epilépticos.

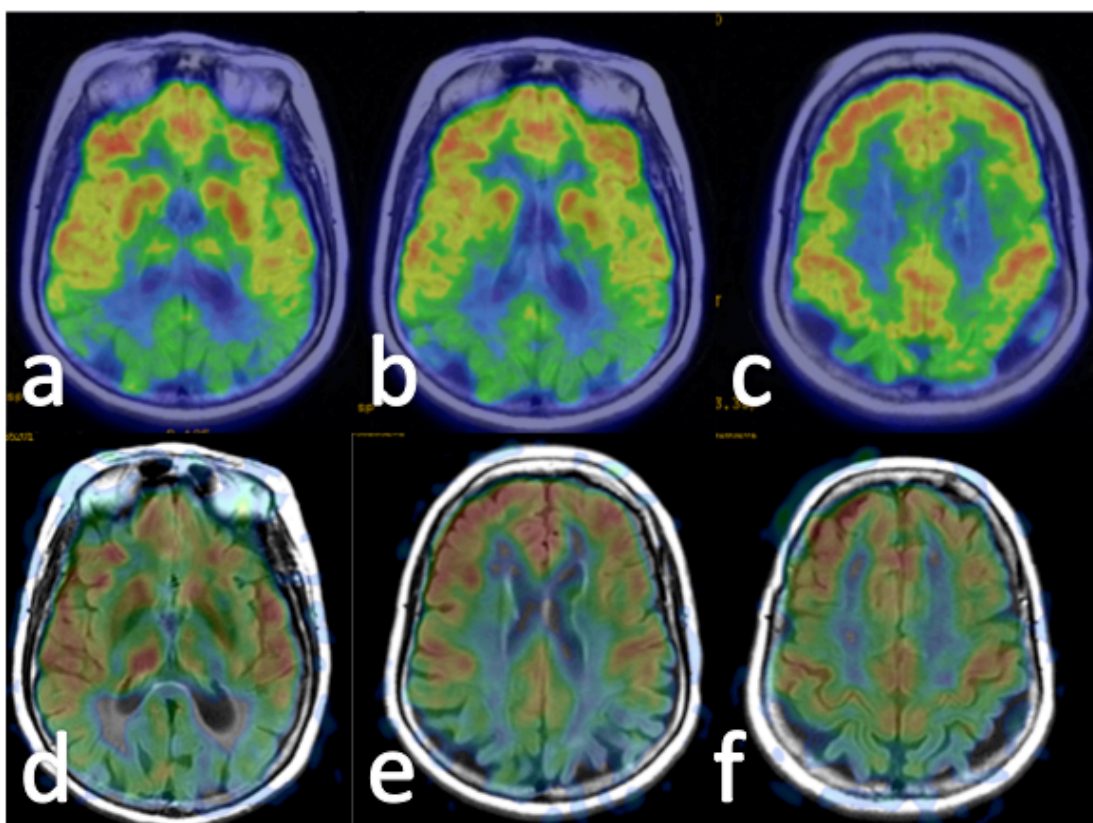


Figura 27. Enfermedad de Alzheimer. En la fila superior se observa fusión PET-RM con marcado hipometabolismo parietal. En la fila inferior, fusión de imágenes de perfusión con RM que muestran disminución del flujo sanguíneo regional en la misma localización.

El primer trabajo realizado en pacientes con DCF utilizando la fusión RM y PET fue publicado por el grupo de UCLA en 2008 (Salamon et al., 2008) comparando los resultados de 45 pacientes pediátricos estudiados entre 2004 y 2007 con la cohorte anterior (38 casos entre 2000 y 2003) que utilizaba RM y PET de forma separada, manteniendo, en general, el resto de los parámetros de estudio similares. El resultado fue claramente favorable a la fusión PET-RM, con un aumento significativo en la detección de lesiones, y, consecuentemente, una disminución significativa de colocación de electrodos profundos, así como una mejoría de los resultados quirúrgicos. La sensibilidad de la RM fue del 63% en DCF tipo I y del 100% en DCF tipo II (aunque incluían lesiones dudosas). La sensibilidad del PET no corregistrado fue del 63% en DCF tipo I y del 83% en DCF tipo II. Sin embargo, la

sensibilidad de la fusión de ambas técnicas fue globalmente del 98%, quedando libres de crisis el 82% de los pacientes con una media de seguimiento de 2 años. Los mejores resultados hicieron posible operar un 18% más de pacientes y disminuir la colocación de electrodos profundos (2%, comparado con el 20% en la serie sin correregistro PET-RM). Los autores concluyen que la principal utilidad es en las DCF tipo I, ya que todas las DCF tipo II fueron detectadas con RM mientras que solo se detectó el 63% de las DCF tipo I, aunque en las DCF tipo II también plantean que la fusión es útil cuando no hay buena concordancia entre la RM y los datos electroclínicos.

El segundo trabajo fue realizado por el grupo de Saint Anne (Paris) en 23 pacientes (entre 7 y 38 años) con DCF tipo II y RM negativa o dudosa (Chassoux et al., 2010). En estos casos, el PET aislado mostró una sensibilidad del 78%, mientras que la de la fusión PET-RM fue del 95%, quedando los pacientes libres de crisis en el 87% de los casos. Los autores comparan los resultados con los obtenidos antes de la puesta en marcha de la fusión PET-RM, utilizando protocolo prequirúrgico similar en el resto de las técnicas, salvo la ausencia de correregistro PET-RM, que mostraba un 64% de pacientes libres de crisis (frente al 78% cuando se utilizaba la fusión PET-RM), por lo que la mejoría es atribuible a la utilización de PET-RM. Al contrario del trabajo de Salamon (Salamon et al., 2008), los autores demuestran la utilidad en las DCF tipo II, ya que seleccionaron un grupo de pacientes con DCF tipo II y RM negativa.

A pesar de los diferentes matices, ambos trabajos demostraron, claramente, que el uso de PET correregistrado con RM mejora el diagnóstico prequirúrgico y tiene una influencia significativa en el resultado quirúrgico, tanto en DCF tipo I como en DCF tipo II con RM negativa, aunque una de las posibles causas de RM negativa probablemente se deba a que ambos trabajos se realizaron con RM de 1,5T. Por otro lado, en la serie de Salamon, con un alto porcentaje de DCF tipo I, se incluyeron muchos casos con DCF tipo III.

Hasta el momento no existen trabajos publicados estudiados con RM de 3T (incluyendo secuencias 3D-FLAIR y cortes de 1-2 mm en T2) correregistrados con PET-CT, que incluyan específicamente DCF tipo I y tipo II según la nueva clasificación de la ILAE. Además, no existen referencias acerca de la correlación entre los hallazgos en PET y las DCF tipo I y tipo II. Se menciona en distintas publicaciones que en DCF la ZE puede extenderse más allá de la lesión visible en RM, y, por otro lado, la ZDF en PET suele ser mayor que la lesión epileptógena vista en RM, incluso extendiéndose más allá de la ZE, pero no se ha analizado si hay diferencias en este aspecto entre la DCF tipo I y tipo II. No obstante, es sabido que la DCF tipo I suele mostrar menor alteración de señal en RM (de hecho, la sensibilidad de la RM es claramente menor que en la DCF tipo II) por lo que es probable que el grado de desacoplamiento entre la RM y el PET pueda ser un criterio útil para tipificar las DCF, aunque no hay estudios que analicen este aspecto.

PLANTEAMIENTO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

PLANTEAMIENTO

Aproximadamente el 25% de las epilepsias son resistentes al tratamiento médico. En el caso de las epilepsias de origen focal (más frecuentemente resistentes al tratamiento) se valora la resección como medio de curar o disminuir las crisis, pero para ello hay que localizar con la mayor seguridad el origen de las crisis y valorar si la zona es resecable sin secuelas importantes.

La RM estructural tiene un papel muy importante, ya que cuando se localiza una lesión estructural y se comprueba que es la causa de las crisis, las posibilidades de curación mediante cirugía son altas (alrededor del 70%). Si no hay lesión estructural visible, es más difícil identificar la ZE. Para ello se emplea la neurofisiología, con la implantación de electrodos intracraneales, y para guiar su colocación se utilizan técnicas de imagen funcional como el PET o el SPECT ictal. A pesar de estos esfuerzos, los resultados quirúrgicos son peores cuando no se ve una lesión estructural. La capacidad de detección de la RM ha ido aumentando a medida que se perfeccionan secuencias, y, también, con la llegada de imanes de 3T, aunque existen pocos trabajos en epilepsia con imanes de 3T.

En el caso de la epilepsia pediátrica, las DCF son la primera causa de epilepsia focal refractaria. A diferencia de otras causas, como los tumores o la ETM, las DCF son difíciles de detectar con RM. Si la sensibilidad de la RM en el caso de los tumores es de cerca del 100% y en la EH del 90%, para las DCF la sensibilidad global no sube del 70% , aunque varía según el tipo de DCF. El término DCF, desde la descripción por Taylor y colaboradores en 1971, se ha ido ampliando y abarca un espectro anatómo-patológico que va desde la discreta alteración de la laminación cortical, hasta la desestructuración grave de la corteza con neuronas distróficas y células balonadas (esta última es la que Taylor describió). Se han propuesto diferentes clasificaciones de las DCF, pero la más utilizada hoy en día es una variante de la de Palmiini y colaboradores (2004), que separa dos grupos fundamentales: la DCF tipo I y la tipo II (con algunos subtipos). La ILAE ha aceptado esta clasificación, añadiendo un tercer tipo (DCF Tipo III) que es el tipo I asociado a otras lesiones (Blumcke et al., 2011).

La división en tipo I y II es interesante desde el punto de vista clínico, ya que tanto la imagen como el resultado quirúrgico es diferente, y, en general, tienen mejor pronóstico las tipo II, en parte porque son lesiones mejor definidas y más pequeñas que las tipo I, y en parte porque se detectan mejor mediante RM. Sin embargo, un porcentaje significativo (~40%) de las DCF (sobre todo las tipo I y las tipo II muy pequeñas) no son visibles en RM con la tecnología actual (basada en estudios realizados en imanes de 1,5T y con protocolos que incluyen estudios volumétricos en T1 y secuencias T2 y FLAIR de 3-4 mm de espesor). Hay trabajos que demuestran el potencial de la RM de 3T en estos casos, aumentando la sensibilidad un 30% respecto a 1,5T (Knake et al., 2005) (Wiggins et al., 2006) (Strandberg et al., 2008). Sin embargo, **en ninguno de esos trabajos se analiza si la RM de 3T es más eficiente que la de 1,5T para distinguir la DCF tipo I de la DCF tipo II.**

En el caso de RM negativa está indicado realizar un estudio de imagen funcional. Frecuentemente, el foco epileptógeno se asocia con un área hipofuncional cuando no hay crisis (periodo interictal) mientras que es los períodos ictales puede haber aumento de función en la zona del foco. La primera técnica que se empleó para detectar cambios funcionales fue la perfusión con SPECT. Por su baja resolución, esta técnica no es muy sensible cuando se realiza en condiciones interictales. Es posible, sin embargo, realizar estudios ictales que aumentan mucho la sensibilidad, sobre todo cuando se realiza una substracción respecto a un estudio interictal y se corregistra con la RM (técnica conocida como SISCOM). Pero estos procedimientos son técnicamente muy complejos, ya que requieren tener el isótopo siempre a punto y disponer de personal especializado que lo inyecte en el comienzo de una crisis. El PET interictal es muy útil en la epilepsia temporal, pero no ha tenido tan buenos resultados fuera del lóbulo temporal, con sensibilidades alrededor del 60-70%. Sin embargo, la llegada del PET-CT ha facilitado la posibilidad de corregistrar el PET y la RM, y se está empezando a aplicar en epilepsia. Los resultados son muy prometedores, con un aumento importante en la sensibilidad, pero los trabajos publicados son escasos (Salamon et al., 2008) (Chassoux et al., 2010). Por otro lado, **estos trabajos se han centrado en la sensibilidad de la técnica, pero no en la especificidad para analizar las DCF tipo I y II.** La alteración metabólica puede ser más extensa que la alteración estructural, aunque esto puede ser debido a un fenómeno reactivo o a que la DCF se extiende más allá de la lesión visible en RM. Teniendo en cuenta que las DCF tipo II son lesiones mejor definidas y más visibles en RM, es posible que la alteración metabólica sea más coincidente con la alteración estructural.

Teniendo en cuenta la potencialidad, por un lado de las nuevas RM de 3T, y, por otro, del corregistro PET-RM, es relevante valorar si su unión produce ventajas significativas, especialmente porque no existe ningún trabajo previo al respecto. Entre 2008 y 2011 hemos estudiado 72 pacientes pediátricos consecutivos con epilepsia focal refractaria, en los que el diagnóstico, bien por la cirugía o por la congruencia de los datos electroclínicos y de imagen, ha sido el de DCF. Todos ellos acudieron con un estudio de RM con 1,5T y nosotros realizamos RM de 3T y PET, con posterior corregistro de ambas modalidades. Por tanto, resulta factible y pertinente realizar un estudio comparando los resultados de la RM de 1,5T, RM de 3T y PET aisladamente, así como los resultados de la fusión de RM de 3T y PET.

HIPÓTESIS

Si se emplea una RM de 3T con antena multicanal, con protocolo de alta resolución y secuencias 3D-FLAIR, en vez de un protocolo de epilepsia convencional en RM de 1,5T, entonces aumentará el porcentaje de detección de DCF.

Si se corregistra el PET con la RM de 3T, en vez de utilizar la información independiente de la RM de 1,5T y el PET, entonces aumentará el porcentaje de detección de DCF.

Por último, la combinación de la RM de 3T y el PET corregistrado permitirá diferenciar mejor entre DCF tipo I y tipo II

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Valorar las diferencias en la capacidad de detección de DCF mediante el método estándar (RM de 1,5T y PET-FDG interpretados de forma independiente) respecto al uso de:

1. RM de 3T con antena multicanal (RM 3T).
2. Corregistro de RM de 3T y PET-FDG (PET-RM).

Objetivos secundarios:

1. Valorar la aportación de una lectura por experto en la RM de 1,5T.
2. Estudiar el efecto del tamaño en la capacidad de detección.
3. Buscar la combinación de técnicas diagnósticas más eficiente en la detección de DCF.
4. Analizar la capacidad de la RM de 3T y del PET-RM en la tipificación de las DCF.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Se trata de un estudio retrospectivo transversal en el que se compara la eficiencia en el diagnóstico de DCF utilizando los siguientes procedimientos:

1. RM de 1,5T con protocolo básico de epilepsia.
 - a. Léida por radiólogo no dedicado.
 - b. Léida por experto en epilepsia.
3. RM de 3T con antena multicanal y protocolo de alta resolución.
4. PET-FDG con protocolo convencional.
5. Imagen fusionada de RM de 3T y PET-FDG.

SELECCIÓN DE CASOS

Entre 2008 y 2011 se realizaron estudios prequirúrgicos a los pacientes del Hospital del Niño Jesús de Madrid con epilepsia focal refractaria, que incluyeron RM de 3T y PET. El rango de edades de los pacientes fue de 2 meses a 20 años, con una media de 7.5 años

Para este trabajo se siguieron los siguientes criterios:

1. Criterios de inclusión
 - a. Existencia de estudio previo de RM de 1,5T con un protocolo que cumpla los mínimos para considerarse protocolo básico de epilepsia (según las recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología).
 - b. Hallazgos AP sugestivos de DCF tipo I o II.
2. Criterios de exclusión
 - a. Cirugía previa.
 - b. Hallazgos en AP que sugieran otras lesiones (ETM, tumor, malformación vascular, lesión isquémica o gliótica) aisladas o en asociación a DCF.

Se obtuvo un total de 72 casos (39 mujeres, 33 varones), una vez descartadas las DCF asociadas a otras lesiones, por lo que no se incluyen DCF tipo III de la clasificación de la ILAE. Además, se dispuso de estudio AP en 50 de esos casos (25 mujeres, 25 varones).

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Ruber Internacional.

PROTOCOLO DE RM 1,5T

Al tratarse de estudios realizados en otros centros, el protocolo no fue uniforme, pero todos los casos cumplían con la normativa recomendada, que incluye al menos las siguientes secuencias:

- Secuencia 3D-T1, con espesor de corte de 1,2-1,5 mm.
- Secuencias FLAIR en el plano coronal o axial, con espesor de corte de 3-5 mm.
- Secuencias T2-FSE, en plano coronal o axial, con espesor de corte de 3-5 mm.

PROTOCOLO DE RM 3T

La mayoría de los pacientes fueron estudiados bajo sedación (en respiración espontánea con mascarilla laríngea) en un equipo de RM de 3T (Signa Hdx GE HealthCare, Waukesha, WI, USA) con gradientes de 50 mT/m y capacidad de Imagen Paralela, utilizando una bobina de recepción de cerebro de 8 canales. Se incluyeron las siguientes secuencias (figura 28):

- Secuencias 3D-T1 (SPGR con pulso de IR) con los siguientes parámetros: Adquisición volumétrica del cerebro completo, en el plano sagital, con cortes de 1 mm y matriz de 260x260 en FOV de 24 cm, obteniéndose un voxel de 1x0,9x0,9 mm. TR/TE/TI: 9/2/450 ms. Reconstrucción multiplanar MPVR.
- Secuencias 3D-FLAIR con técnica FSE con los siguientes parámetros: Adquisición volumétrica del cerebro completo, en el plano sagital, con cortes de 1 mm y matriz de 240 x 240 en FOV de 24 cm, obteniéndose un voxel de 1x1x1 mm. TR/TE/TI: 6600/120/2200 ms. Reconstrucción multiplanar MPVR.
- Secuencias 2D T2 FSE en plano coronal oblicuo, perpendicular al plano temporal, con los siguientes parámetros: Cortes de 3 mm con espacio entre cortes de 0.3 mm. TR/TE: 5000/95 ms. Tren de eco de 20. Compensación de flujo.
- Secuencias 2D FLAIR en plano coronal oblicuo, perpendicular al plano temporal, con los siguientes parámetros: Cortes de 3 mm con espacio entre cortes de 0.3 mm. TR/TE/TI: 9000/110/2200 ms. Tren de eco de 8. Compensación de flujo.
- Secuencias 2D T2FSE en plano axial: Cortes de 1.2-2 mm sin espacio entre cortes incluyendo todo el cerebro. TR/TE: 6000/95 ms. Tren de eco de 16.
- Secuencias T2* (GE-EPI) en plano axial: Cortes de 3 mm sin espacio entre cortes incluyendo todo el cerebro. TR/TE/Flip angle: 2000/29ms/30 grados.

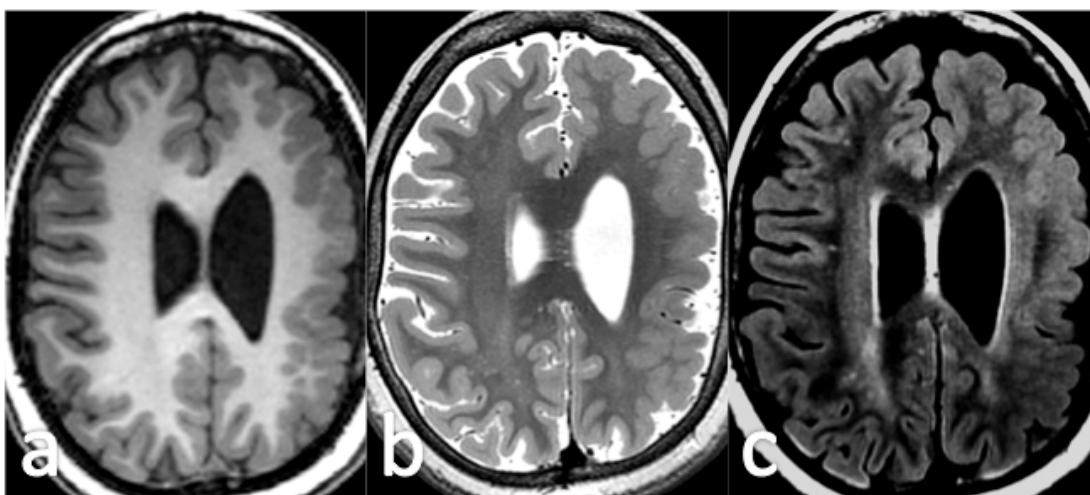


Figura 28. Cortes de 1 mm en 3T con secuencias T1 (a) T2 (b) v FLAIR (c).

PROTOCOLO DE PET

Con el paciente en ayunas de 6 horas, se realizó en primer lugar la inyección intravenosa del radiofármaco (FDG) con una dosis media de 10 mCu (ajustada según peso). Después de 30 minutos en reposo, una vez alcanzada la biodistribución del radiofármaco, se procedió a la adquisición de datos en la cámara, tras la sedación del paciente según protocolo habitual.

Se hizo primero un estudio con CT mediante cortes contiguos de 2mm en el plano axial, utilizando un CT de 8 detectores. Posteriormente se realizó la adquisición de datos de PET en la misma localización que el CT. Se obtuvieron mapas de actividad glicolítica cerebral (proporcionales, por tanto, al grado de actividad neuronal) y se generaron automáticamente imágenes en los tres planos del espacio con codificación de color, en los que la actividad cortical normal aparece codificada en rojo dentro de un espectro de colores correspondiente al arco iris y la sustancia blanca aparece codificada en azul, tomando como referencia normal el tronco encefálico, por su escasa variabilidad en este tipo de pacientes. Se consideró como hallazgo patológico la disminución de actividad metabólica (hipometabolismo) cortical cuando el color rojo considerado como normal vira hacia el amarillo o azul. Se consideró también patológica una zona con metabolismo igual a la corteza normal rodeada de una zona hipometabólica o bien una zona con metabolismo superior al de la corteza considerada normal.

FUSIÓN PET-RM

La fusión de PET y RM se realizó mediante un paso intermedio: la fusión del CT y RM. La fusión de CT y RM es posible utilizando puntos de referencia comunes, fácilmente identificables en las dos técnicas. Los puntos fiduciales principales fueron las conjunciones de los nervios ópticos con el globo ocular y el techo del cuarto ventrículo. Se trata de 3 puntos suficientemente alejados del centro geométrico y situados en planos diferentes, que permiten alinear las imágenes de CT y RM con un alto grado de coincidencia. Como puntos secundarios se

seleccionaron la comisura anterior y la conjunción del fórnix y el cuerpo calloso. La fusión del CT y el PET se realiza de forma automática, al estar adquiridos exactamente en la misma posición. Una vez alineados el CT y el PET, se realizó una sustitución del CT por la RM en el programa de fusión, con lo que se obtiene una fusión entre el PET y la RM que mantiene la misma exactitud que la fusión del CT y el PET (figura 29).

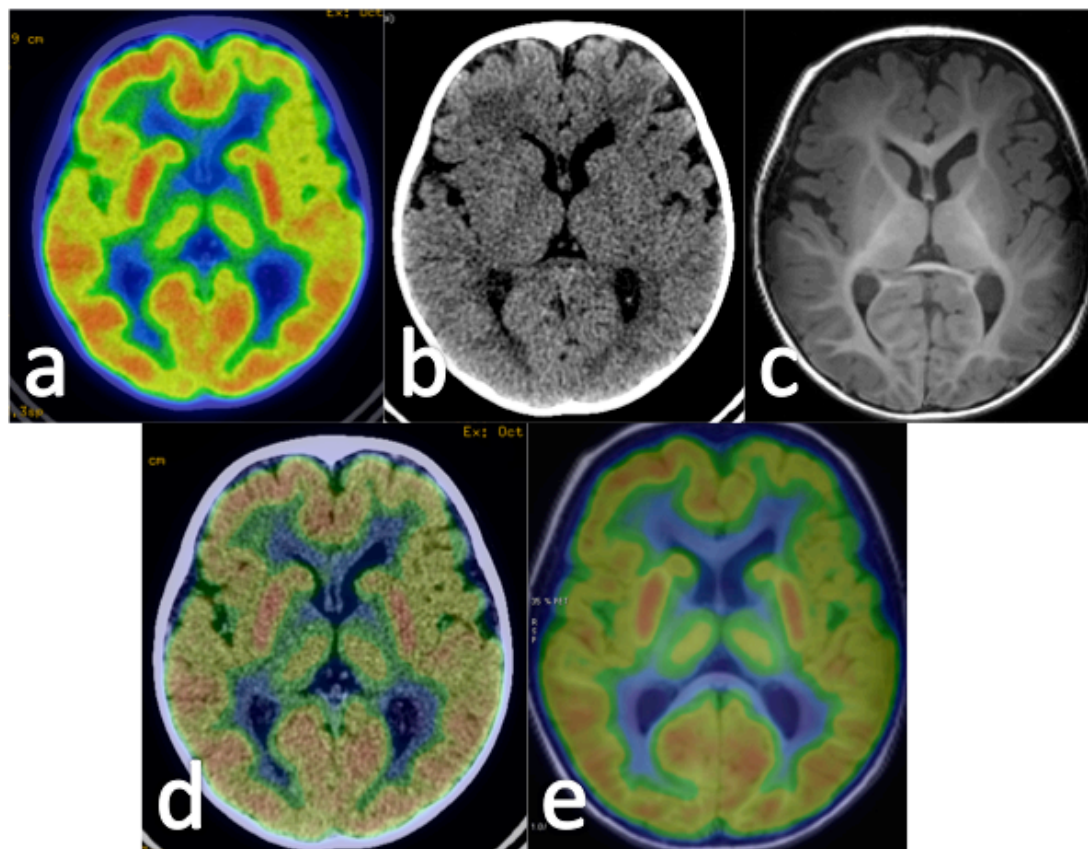


Figura 29. Ejemplo de fusión PET-RM en DCF frontal izquierda. Cortes axiales con PET (a) y CT (b). Corte axial T1 en la misma localización (c). Fusión PET-CT (d) y PET-RM (e).

DIAGNÓSTICO DE DCF

El diagnóstico final de DCF se realizó en la mayoría de los casos mediante el estudio histológico, pero considerando que un porcentaje de la serie no podría ser operado, se aceptaron como diagnóstico de DCF aquellos casos en los que la fusión PET-RM mostrara tanto una alteración metabólica como una alteración estructural compatible con una DCF y existiera congruencia con los datos clínicos y del video-EEG, así como, en su caso, del EEG profundo. En este contexto, la posibilidad de que una lesión con estas características no corresponda con una DCF es excepcional. Debe recordarse que se excluyeron de la serie todos los casos en los que en la imagen existieran signos de sospecha de otras alteraciones, como ETM, procesos expansivos, lesiones vasculares o lesiones destructivas, aunque estuvieran asociados a una posible DCF, por lo que la única posible causa de lesión estructural que podría considerarse en el diagnóstico diferencial sería una zona gliótica

inespecífica, que excepcionalmente se acompañara de una alteración metabólica en el PET. No obstante, los casos sin comprobación AP sólo fueron considerados para comparar la sensibilidad de las distintas técnicas de imagen para detectar la lesión epileptógena, por lo que el sesgo que pueda existir se considera similar para todas las técnicas, lo que permite una correcta comparación. El estudio de la semiología en la RM, la diferenciación entre DCF tipo I y II, y la relación entre la extensión de la lesión estructural y la metabólica fue realizado exclusivamente sobre los casos con comprobación AP.

Lectura de las Imágenes

La lectura de los datos en la RM y el PET se realizó primero de forma independiente, con el mismo nivel de conocimiento de los datos electroclínicos que constaban en el volante de petición de la prueba. Posteriormente se procedió a la lectura conjunta y consensuada de la fusión PET-RM, realizada por los mismos especialistas y con conocimiento de los hallazgos de cada técnica previamente analizada de forma independiente.

En cuanto a la RM de 1,5T, procedente de otros centros, se consignó primero el diagnóstico procedente de los diferentes centros y posteriormente se realizó una segunda lectura de los casos que habían sido informados como negativos, por el mismo neurorradiólogo que leyó la RM de 3T en un segundo tiempo y de forma aleatoria. Debido a las diferentes técnicas empleadas, ya que no se disponía en todos los casos de imágenes digitalizadas, no se procedió a una recogida de datos detallados, tal como se realizó en la RM de 3T. Únicamente se consignó si los hallazgos eran sugestivos de DCF, según los criterios habituales utilizados en la práctica clínica. El objetivo en este caso era comparar la capacidad de detección de las distintas técnicas, independientemente de la semiología.

La lectura de la RM de 3T fue realizada por el mismo neurorradiólogo, con amplia experiencia en la valoración de pacientes epilépticos. Se realizó una segunda lectura aleatoria de los 50 casos operados por el mismo neurorradiólogo para estudiar la variabilidad en el mismo lector, así como una lectura de esos mismos casos por un segundo neurorradiólogo con extensa experiencia en epilepsia para analizar la variabilidad entre distintos lectores. Todos los casos estudiados disponían de un primer estudio con RM de 1,5T, mediante el cual fueron excluidos aquellos que presentaban alguna patología diferente a una posible DCF, o bien asociaban otras lesiones, como tumores o ETM. Por tanto, en la lectura de la RM de 3T, se tomaron los datos del informe clínico de la RM en los 72 casos para determinar si había un diagnóstico de probable DCF, de cara a comparar la sensibilidad de las distintas técnicas, y se efectuó, por otro lado, un estudio detallado de los 50 casos operados, consignando los diferentes signos detectados en RM que se expondrán a continuación, para analizar la posibilidad de diferenciar entre DCF tipo I y tipo II. Después de la lectura de la fusión PET-RM, se realizó una segunda lectura de la RM de 3T centrada en la zona con alteración metabólica en PET, buscando pequeñas alteraciones, que por ser muy sutiles pudieran no haberse considerado positivas como probable DCF o bien hubieran pasado desapercibidas en la lectura aislada de

la RM de 3T, pero que al ser coincidentes con la alteración metabólica pudieran ser valoradas como positivas en la segunda lectura. Finalmente, se valoró si la alteración metabólica en PET coincidía con la lesión visible en RM o se extendía más allá de ésta ante la posibilidad de que las DCF tipo I y II tuvieran un comportamiento diferente en este aspecto.

Signos de DCF en la RM 3T

Los signos de DCF en RM que se consideraron son los descritos en las principales series con correlación entre RM y Anatomía Patológica, utilizando la clasificación de Palmini (2004). Se consideraron criterios principales (ver tabla 3) los siguientes:

1. Borrosidad del margen cortical (BORR)
2. Engrosamiento cortical (ENGR)
3. Hiperseñal marcada yuxtacortical (HYC)
4. Signo Transcortical (*transmantle displasia*: TMT)
5. Hiperseñal sutil en sustancia blanca yuxtacortical (HST)

La existencia de pérdida de la definición en la interfaz córtico-subcortical (signo llamado “borrosidad cortical” o BORR) se valoró principalmente en la secuencia 3D-T1 y en la secuencia T2, ya que son las que presentan mayor contraste entre sustancia gris y sustancia blanca, además de ser la que se han adquirido con mayor resolución espacial (figura 30).

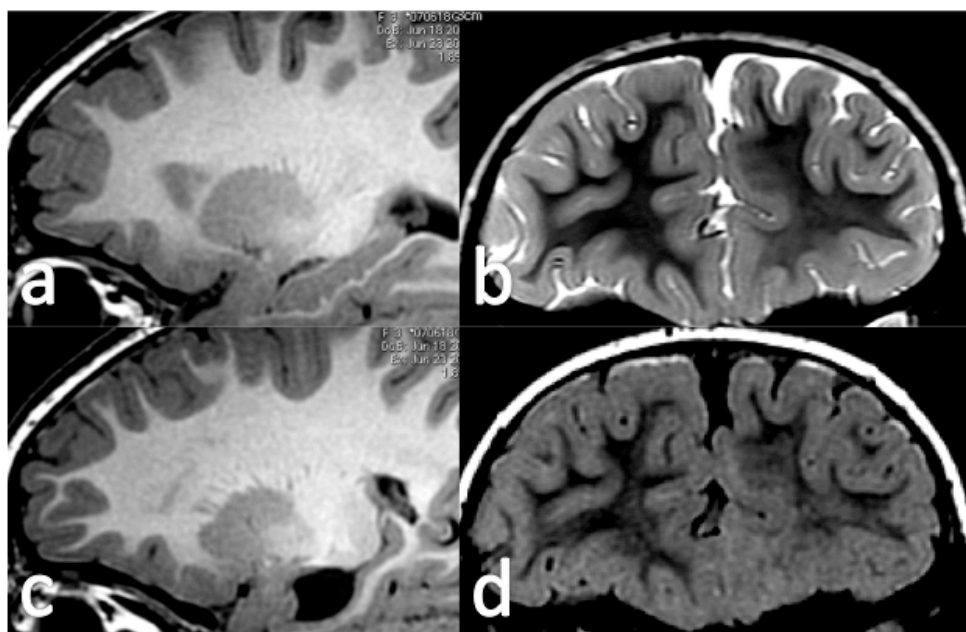


Figura 30. Ejemplo de borrosidad cortical en displasia cortical focal. Corte sagital T1 (a) que muestra pérdida de definición del margen cortical en corteza orbitofrontal. La imagen correspondiente del hemisferio derecho para comparación (c) muestra buena definición del margen cortical en la misma localización. En los cortes coronales con secuencias T2 (b) y FLAIR (d) se observa pérdida de la definición del margen cortical, de forma más evidente en la secuencia FLAIR, donde se observa además mínima alteración de señal de la sustancia blanca yuxtacortical.

El aumento del espesor cortical (signo denominado “engrosamiento cortical” o ENGR) también fue valorado en 3D-T1 y en T2, debiendo aparecer en más de un plano de corte y en ambas secuencias, para diferenciarlo de un efecto de volumen parcial o de una alteración de señal en sustancia blanca yuxtacortical con señal similar a la corteza (figura 31).

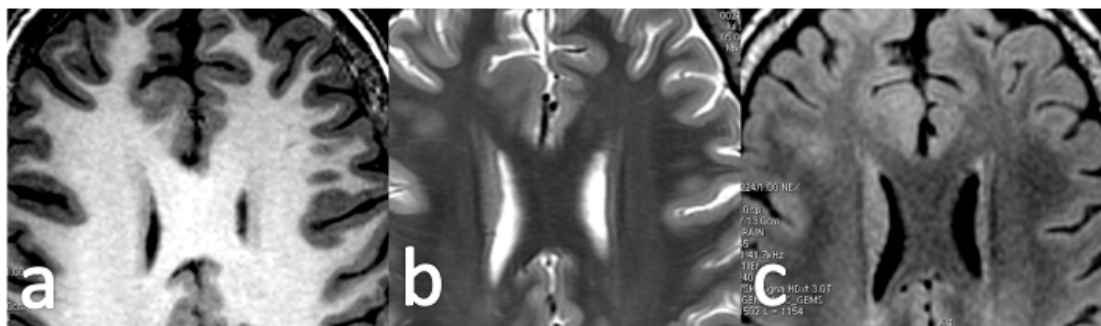


Figura 31. Engrosamiento cortical. Pequeña displasia cortical frontal medial derecha donde se observa engrosamiento ligeramente irregular de la corteza, con señal isointensa en las secuencias T1 (a), T2 (b) y FLAIR (c).

La alteración de la señal yuxtacortical diferenciada de la propia corteza se clasificó de forma subjetiva, de acuerdo con referencias previas, en hiperseñal marcada, bien en las secuencias T2 o en FLAIR, denominada “hiperintensidad yuxtacortical” (HYC), cuando el aumento de señal en la sustancia blanca supera claramente la señal de la sustancia gris (que normalmente es claramente mayor que la de la sustancia blanca, tanto en T2 como en FLAIR) y presenta un borde relativamente bien definido con la sustancia blanca “normal”, cuya señal sería similar a la del resto del parénquima cerebral. Se consideró la hiperseñal menos marcada (denominada “hiperintensidad sutil” o HST) el aumento de señal en T2 o FLAIR -con borde mal definido, que alcanza una intensidad de señal similar o mínimamente superior a la corteza- respecto a la sustancia blanca “normal” (figura 32).

La Hiperseñal yuxtacortical (HYC), se considera cuando en las secuencias T2 o FLAIR muestra una intensidad de señal superior a la de la corteza normal, pero puede mostrar varios grados: en el grado mínimo (ver figura anterior) puede ser únicamente identificable en la secuencia FLAIR y mostrar únicamente borrosidad del margen cortical en T1 y T2. Cuando es un poco más evidente, comienza a observarse como claramente hiperintensa en T2 y FLAIR e isointensa en T1 (estos casos son interpretados como engrosamiento cortical cuando se analiza solamente esta secuencia o las secuencias T2 y FLAIR son de baja resolución)). En el grado máximo, la hiperseñal en T2 y FLAIR se corresponde con una señal hipointensa en T1 respecto a la corteza normal (figura 33).

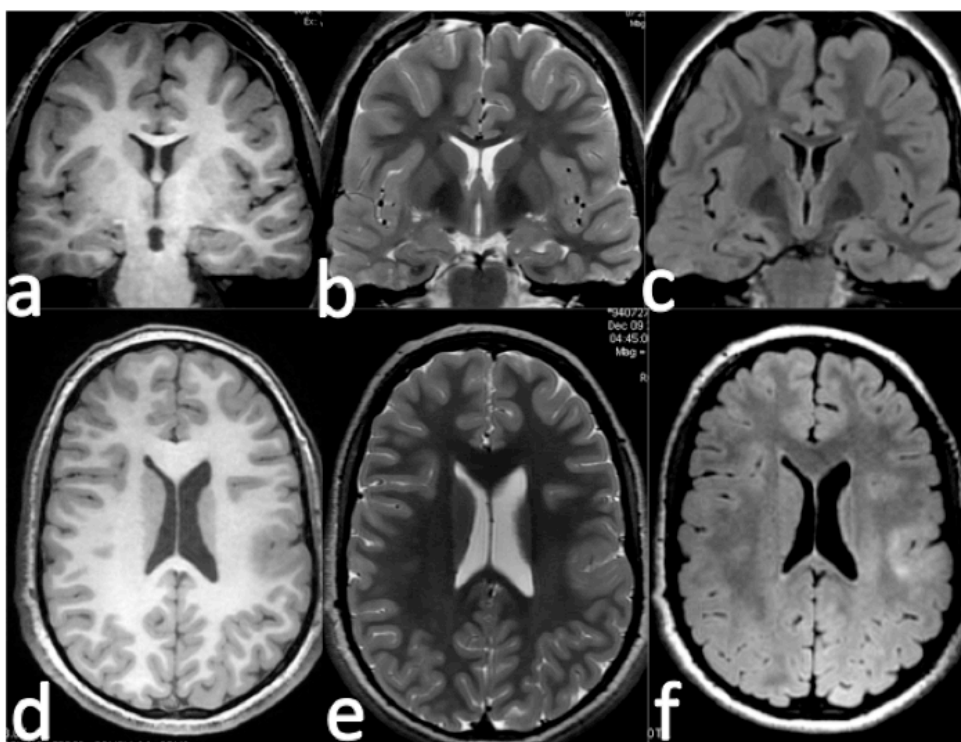


Figura 32. Alteración de señal yuxtacortical. En la fila superior, displasia cortical tipo I en lóbulo temporal derecho donde se observa discreto aumento de señal en sustancia blanca del lóbulo temporal derecho, no visible en la secuencia T1 (a), muy sutil en la secuencia T2 (b) y más evidente en la secuencia FLAIR (c) aunque la hiperintensidad no llega a alcanzar los valores de la corteza cerebral. En la fila inferior, displasia cortical tipo II con alteración de señal yuxtacortical en corteza frontal izquierda, con señal isointensa en T1 (d) y T2 (e) y ligeramente hiperintensa respecto a la corteza en la secuencia FLAIR (f).

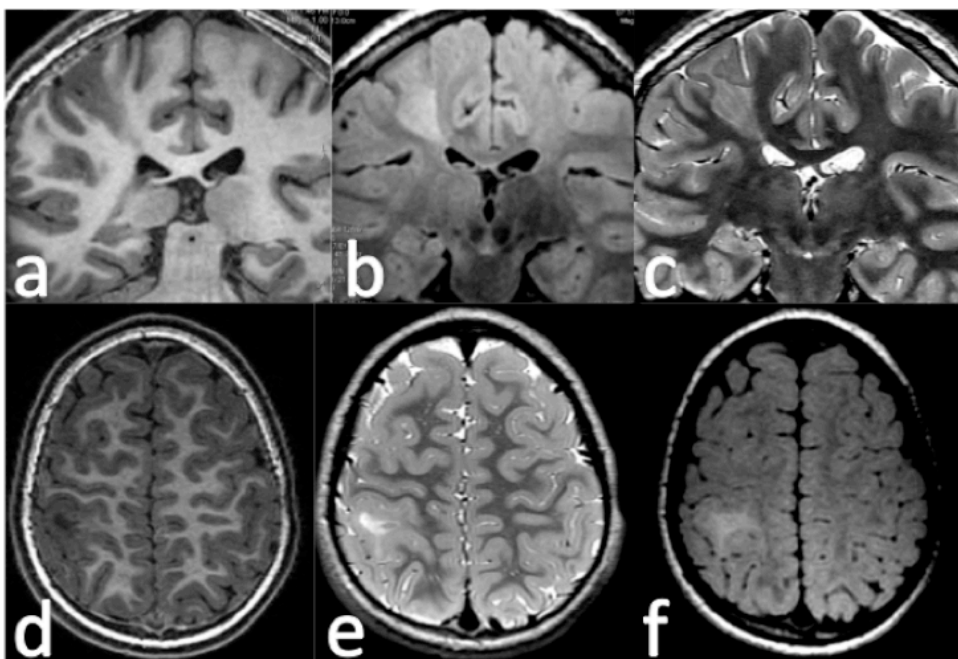


Figura 33. Alteración marcada de la señal en sustancia blanca yuxtacortical derecha. En la fila superior, displasia cortical tipo II con alteración de señal isointensa en T1 (a) marcadamente hiperintensa en T2 (c) y FLAIR (b). En la fila inferior, displasia cortical focal parietal derecha con alteración de señal yuxtacortical hipointensa respecto a la corteza en T1 (d) e hiperintensa en T2 (e) y FLAIR (f).

Cuando la alteración de señal en la sustancia blanca yuxtacortical, habitualmente en forma de embudo, se extiende radialmente hasta alcanzar el borde ventricular, se considera como un signo específico, altamente sugestivo de DCF (denominado hiperintensidad transcortical o signo transcortical o TMT) (figura 34).

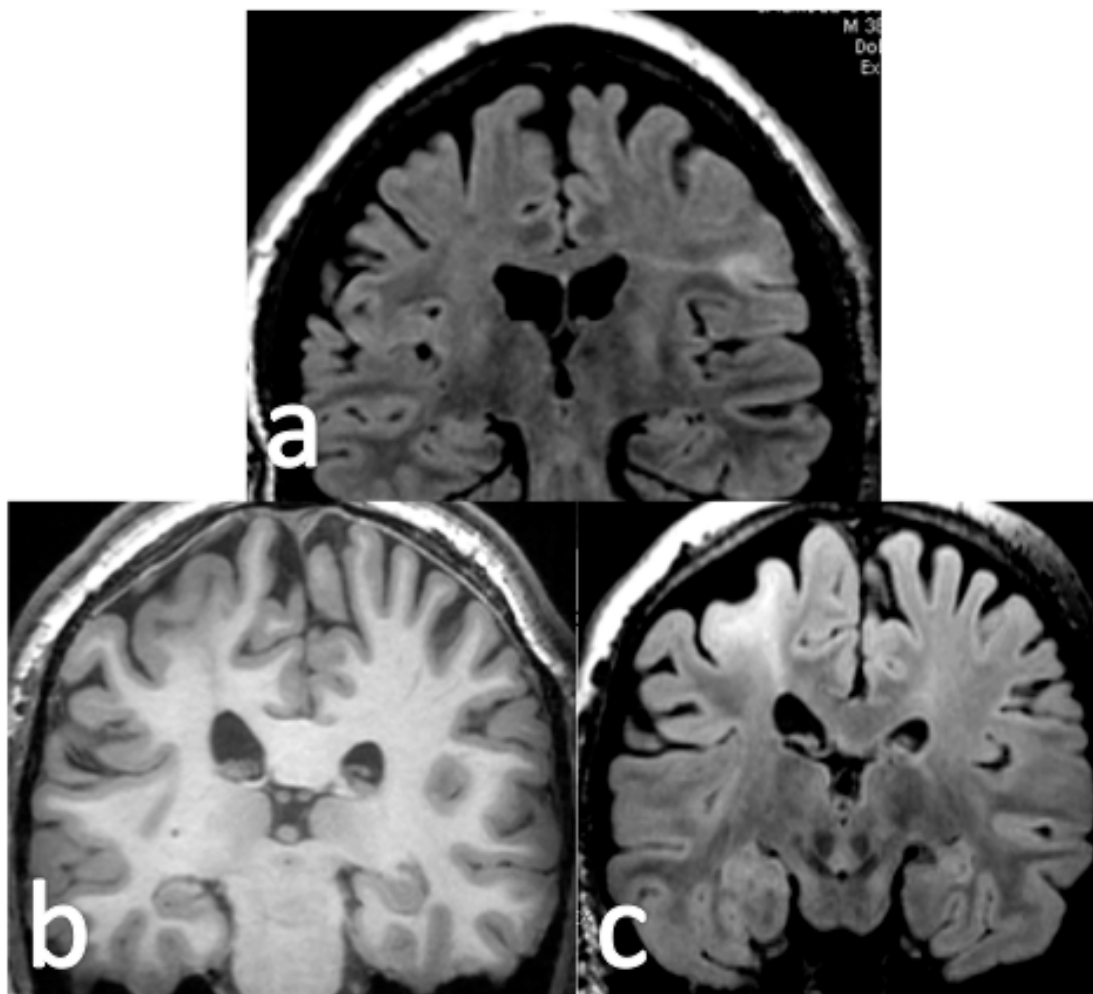


Figura 34. Hiperintensidad transcortical (*transmantle sign* o TMT). Hiperintensidad yuxtacortical izquierda en displasia de fondo de surco (a) con hiperintensidad lineal que se extiende a la pared ventricular. En la fila inferior se observa displasia de corona de surco frontal derecha con alteración de señal yuxtacortical hipointensa en T1 (b) e hiperintensa en T2 (c) que se extiende linealmente hasta la pared ventricular.

Todos los signos mencionados se consideraron como positivos para DCF, de manera que la presencia inequívoca de uno de ellos sugiere la existencia de una DCF. La presencia de un signo principal dudoso aislado no se considera positivo pero sí cuando hay dos o más. Sin embargo, la presencia de un solo signo principal dudoso pasaría a ser considerado positivo si coincide con una alteración metabólica focal en el PET. Como signos de sospecha, pero sin valor diagnóstico de forma aislada, se consideraron los siguientes: alteración local del patrón giral ("disgiria") caracterizado por la presencia de un surco anormalmente profundo o bien anormalmente amplio, especialmente en el inicio del mismo, disminución del

volumen de un lóbulo (“hipoplasia lobular”) especialmente del volumen de la sustancia blanca, aumento de tamaño de una circunvolución (“megagiro”) o aumento de tamaño de un lóbulo (“megalencefalia focal”). La presencia de alguno de estos signos refuerza el diagnóstico cuando se asocia a uno de los signos principales y cuando está presente de forma inequívoca y se asocia a una alteración metabólica, se considera positivo para DCF. En caso de no darse alguna de estas condiciones, el diagnóstico de DCF solamente se establecerá por la AP.

Análisis del PET

El PET-FDG aislado se lee por el Especialista en Medicina Nuclear, con la misma información clínica que en la lectura de la RM, pero sin conocimiento de los hallazgos de ésta. Se utilizan reconstrucciones multiplanares de los mapas de actividad glicolítica a los que se aplica una paleta de colores tipo “arco iris”. La lectura es cualitativa y consiste en determinar si existen áreas con disminución o aumento de actividad glicolítica, una vez ajustada la ventana de la paleta de colores con respecto a la protuberancia, que suele presentar valores constantes, similares a los de la sustancia blanca normal (se le asignaría el rango del azul), mientras que la ventana se cerraría hasta que los ganglios basales y la corteza se sitúen en el rango del rojo (figura 35).

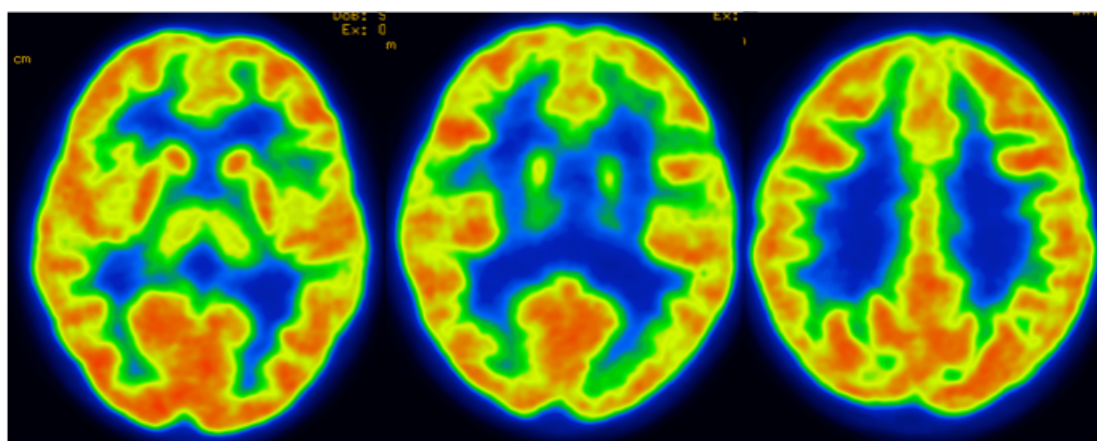


Figura 35. Ejemplo de PET con metabolismo cerebral normal. Puede observarse metabolismo en la corteza cerebral, así como en ganglios basales y diencefalo en el rango del rojo y parcialmente del amarillo, así como metabolismo en sustancia blanca en el rango del azul.

El descenso de actividad por debajo del rojo hasta el amarillo-azul se considera como hipometabolismo. Cuando la actividad glicolítica supera el rango de la corteza normal, se considera hipermetabolismo (al ser el rojo el rango de color más alto, para detectar áreas hipermetabólicas se cambia el umbral cortical normal desde el rojo al amarillo en la corteza del cerebelo, que se tomaría como referencia normal, de manera que las áreas que permanecieran en rojo después del cambio de umbral se considerarán hipermetabólicas con respecto al resto de la corteza, que habrá virado al amarillo) y también en el caso de existir un área de alta actividad en el seno de un área hipometabólica, como puede ocurrir en algunos estudios

denominados “ictales”, es decir aquéllos en los que la fijación del isótopo se hubiera producido durante una actividad paroxística local, con o sin manifestación clínica (figura 36).

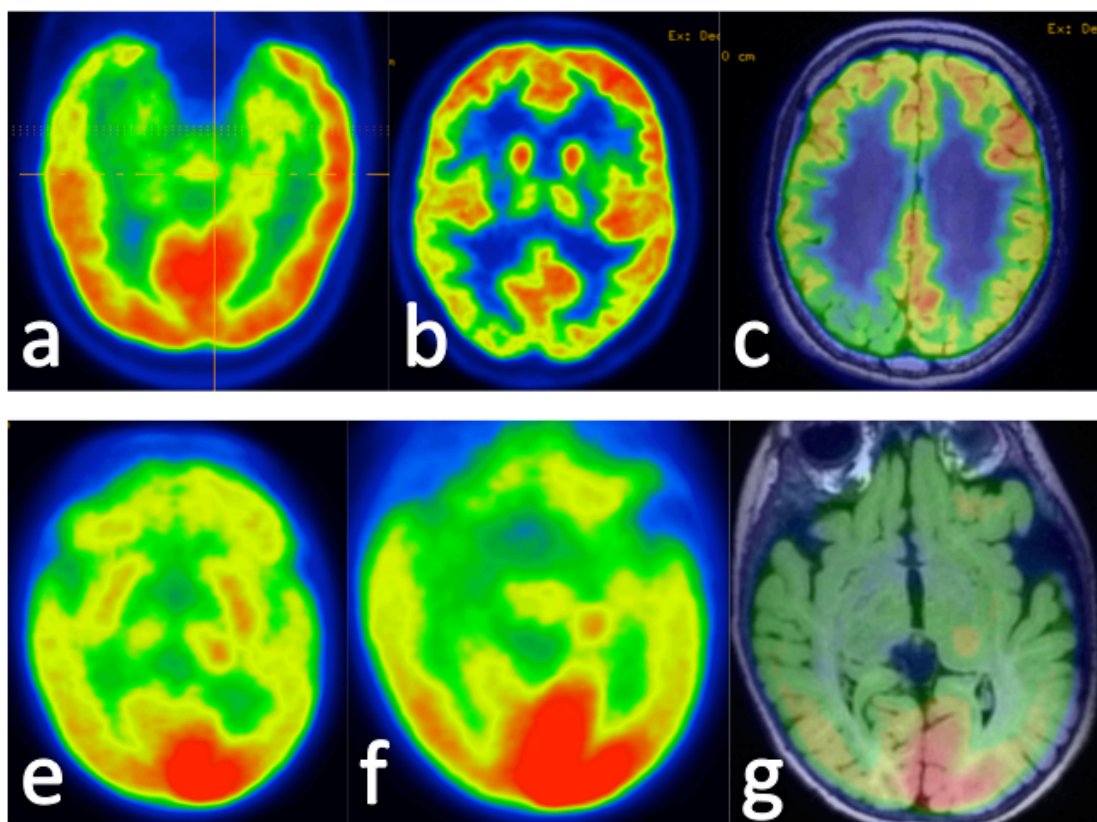


Figura 36. En la fila superior se observan dos ejemplos de hipometabolismo: en lóbulo temporal derecho (a) y en región frontoparietal derecha (b y c). En la fila inferior se observa un ejemplo de hipermetabolismo occipital izquierdo en PET (e y f) y en la fusión PET-RM (g).

Lectura de la Fusión PET-RM

Una vez analizados los estudios de forma independiente, se realizó el análisis conjunto de la fusión PET-RM. Para ello se analizó cada caso mediante consenso del neurorradiólogo y el especialista en Medicina Nuclear, variando la transparencia de la información contenida en la fusión de la imagen PET-RM. En el caso de existir una lesión evidente en las dos pruebas, se analizó la coincidencia en la localización (figura 37).

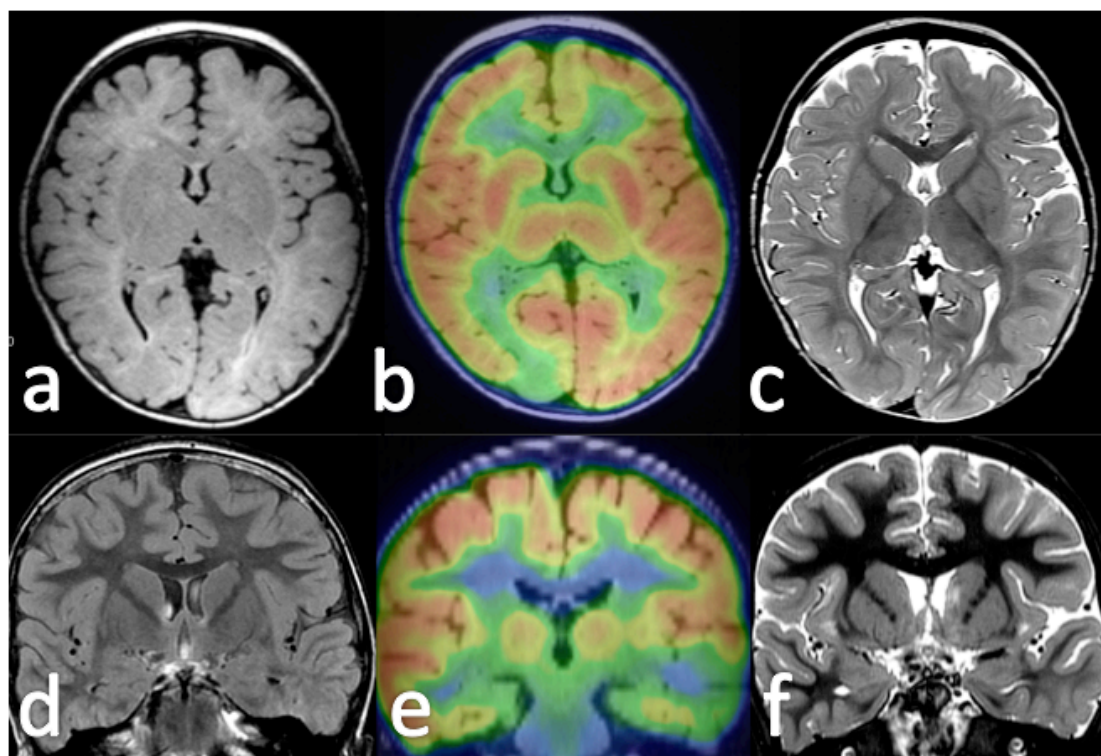


Figura 37. Ejemplos de coincidencia en la localización de la lesión en PET y RM. En la fila superior se observa lesión cortical occipital derecha correspondiente a una displasia tipo II (a y c) e hipometabolismo en la fusión PET-RM (b) coincidente con la alteración estructural. En la fila inferior se observa discreto aumento de señal en sustancia blanca yuxtacortical temporal izquierda en una displasia tipo I, visible tanto en la secuencia FLAIR (d) como T2 (f). La fusión PET-RM (e) muestra hipometabolismo, que se extiende más allá de la lesión visible en RM.

En el caso de existir una alteración evidente solamente en una de las técnicas (PET o RM) se analizó detenidamente el área patológica en la otra técnica, tanto para determinar si alguna pequeña alteración había pasado desapercibida en la primera lectura, como para comprobar si hubiera coincidencia con alguna alteración considerada dudosa en la primera lectura de la RM de 3T. Si, a pesar de todo, la RM fuera completamente normal, el caso se consideraría positivo cuando la alteración metabólica fuera clara y afectara al menos a una circunvolución, pero se precisaría confirmación AP (figura 38). De esta manera, el diagnóstico de DCF en este trabajo, solamente se establece siguiendo las directrices del método: o bien por la AP (en la mayoría de los casos), o bien por la detección de una lesión estructural con semiología típica de DCF en RM asociada a una alteración metabólica en PET y todo ello en una localización congruente con los datos electro-clínicos.

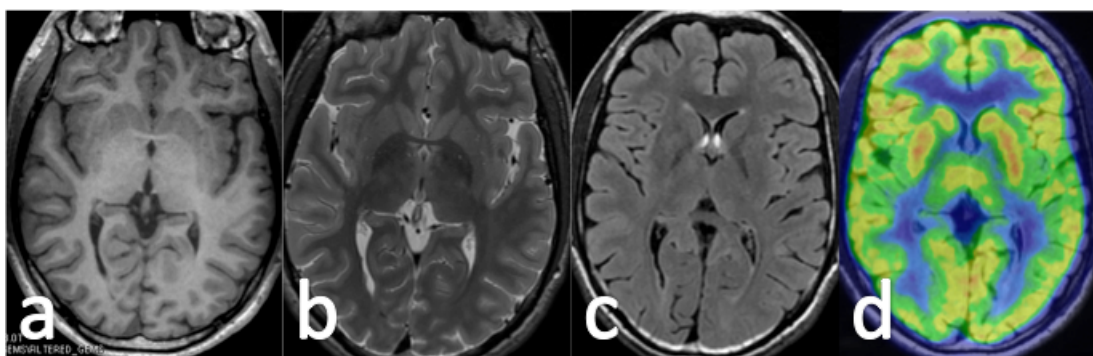


Figura 38. Ejemplo de RM negativa con PET positivo. Displasia cortical focal occipital derecha sin alteraciones significativas

En todo caso, se analizó detenidamente todo el cerebro, buscando áreas corticales identificadas en la RM cuyo nivel de actividad glicolítica en el PET se encontrara por debajo de los valores normales. Para ello, se ajustó el nivel de captación del radiofármaco en la imagen del PET a una escala de colores con una paleta de arco iris, en la que el metabolismo cortical normal se encontrara dentro del rango del color rojo. Las áreas correspondientes a corteza cerebral cuyo nivel de actividad glicolítica se encontrara por debajo del nivel normal (en el rango del color amarillo) se consideraron patológicas (hipometabólicas). Cuando se identifica una zona hipometabólica, se varía la transparencia de la imagen y se analiza esa zona en las secuencias 3D-T1 y 3D-FLAIR (ya que ambas pueden fusionarse con el PET) para determinar si existen signos de displasia (ver figura 39) y si la extensión de la alteración en RM coincide con la zona hipometabólica (“PET coincidente”) o bien se extiende más allá (“PET más extenso”).

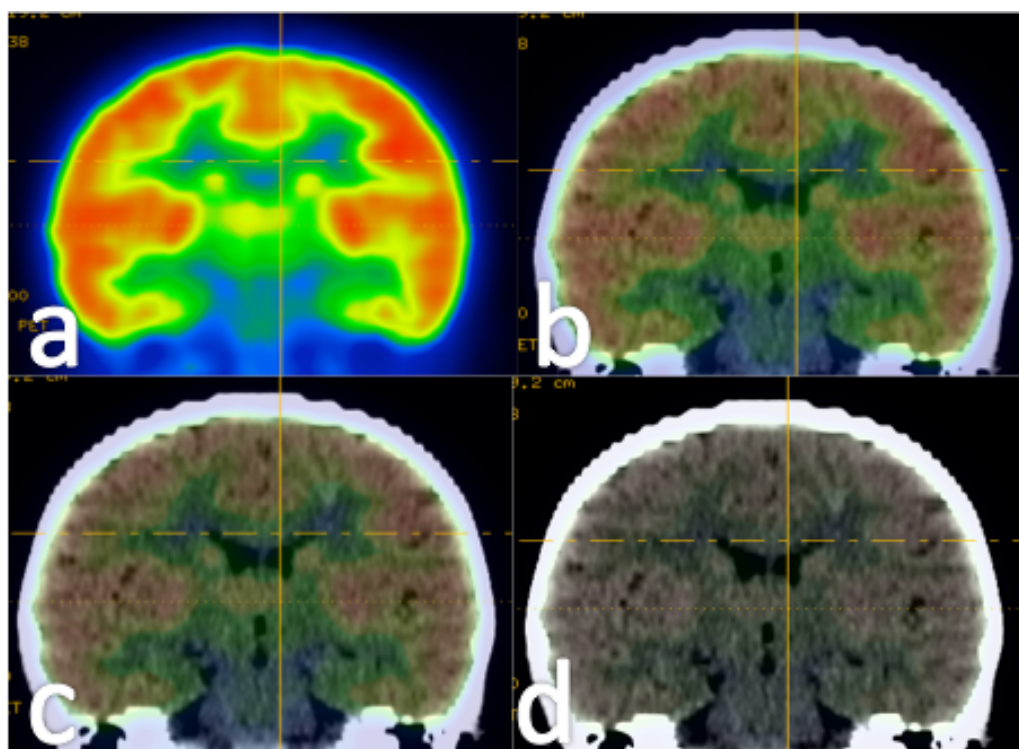


Figura 39. Corte coronal con técnica PET (a) y fusión con diferentes niveles de transparencia (b, c, d).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon los porcentajes de detección de las diferentes técnicas en los diferentes grupos: grupo total (72 casos), grupo de pacientes operados (50 casos) y grupo de pacientes no operados. Para comprobar la ausencia de sesgo significativo en el grupo total (72 casos) respecto al de pacientes operados para el cálculo de porcentajes de detección de DCF (debido a que el método de comprobación incluía 20 casos sin AP), se compararon los porcentajes de detección del grupo de pacientes operados (50 casos) con el de pacientes no operados (22 casos), mediante Chi cuadrado de Pearson. No obstante, los datos del grupo total solamente se emplearon para obtener los porcentajes de detección de las diferentes técnicas y para analizar las DCF, incluyendo las de de fondo de surco (DCF-FS), con el objetivo de obtener un número suficiente de casos. Si se hubieran rechazado los 22 casos sin operar, solamente habría 11 casos de DCF-FDS, mientras que en el grupo total hay 25 casos de DCF-FS. Los porcentajes de detección y las diferencias entre DCF tipo I y tipo II, así como la descomposición en grupos según el tamaño, se realizaron sobre el grupo de pacientes operados.

El esquema de los cálculos estadísticos realizados es el siguiente:

1. Fiabilidad:

- a. Índices **kappa** de acuerdo **inter-observadores** (dos evaluadores) aplicado a primera lectura de RM3T y una serie de signos radiológicos.
- b. Índices **kappa** de acuerdo **intra-observador**.

2. Validez:

- a. **Detección** de displasia en **todos** los pacientes:
 - i. Proporciones de detección con RM 3T, RM 1,5T, PET y PET-RM.
 - ii. Proporciones de detección con los diferentes signos.
 - iii. Comparaciones con el test de McNemar.
- b. **Detección** de displasia por **grupos** (DCF tipo I vs II; >2 cm vs <2 cm):
 - i. Proporciones de detección con RM 3T, RM 1,5T, PET y PET-RM.
 - ii. Proporciones de detección con los diferentes signos.
 - iii. Comparaciones con los métodos de Pearson o Fisher.
- c. **Diferenciación** de los dos **grupos** (DCF tipos 1 y 2):
 - i. Parámetros diagnósticos de los diferentes signos (sensibilidad, especificidad, LR, valores predictivos, área bajo la curva ROC).
 - ii. Regresión logística para la detección del mejor modelo.
 - iii. Regresión con el método de Firth para los cálculos con TMT.

Fiabilidad

La fiabilidad de los signos radiológicos se analizó mediante el cálculo de los Índices kappa de acuerdo inter-observadores (dos evaluadores) aplicado a primera lectura de RM 3T y una serie de signos radiológicos.

También se calcularon los índices kappa de acuerdo intra-observador mediante la segunda lectura aleatoria de los casos por el mismo observador, disponiendo de la misma información que en la primera lectura y con más de 3 meses de diferencia para evitar el efecto del recuerdo de la primera lectura. El cálculo de los índices kappa no ponderados se realizó con la macro !KAPPA para SPSS. IC95 corresponde a los intervalos de confianza del 95% según el método asintótico.

Validez

Para analizar la validez de las pruebas, se calcularon los porcentajes de detección de cada técnica, tanto sobre las DCF como grupo, como sobre los distintos tipos de DCF (DCF tipo I y tipo II). Las proporciones de detección se calcularon con la macro !CIP para SPSS y se presentan en forma de porcentajes (%). IC95 representa los intervalos de confianza del 95% según el método de Wilson.

Para comparar las técnicas entre sí, se utilizó el estadístico Chi Cuadrado. En el caso de la comparación de pares de técnicas en un mismo grupo (como por ejemplo: RM de 1.5 frente a RM de 3T en todas las DCF) se utilizó el test de McNemar. Aunque el estadístico Chi cuadrado se utilizó en su mayor parte para comparar pares, también se seleccionaron pares en los que uno de ellos contenía la combinación de 2 técnicas, específicamente la combinación de RM y PET, ya que este procedimiento es el que suele seguirse en la rutina clínica antes de la llegada de la fusión PET-RM, y uno de los objetivos de este trabajo es investigar si la fusión PET-RM aporta ventajas significativas sobre el análisis separado de la RM y el PET.

Después se dividió el grupo de pacientes operados en subgrupos, para un análisis más exhaustivo. Se obtuvieron dos grupos según el tamaño (DCF mayores de 2 cm y DCF menores de 2 cm) para evaluar el efecto de éste sobre la sensibilidad de las diferentes técnicas utilizadas, y también dos grupos según el resultado de la AP (DCF tipo I y DCF tipo II) para evaluar el efecto del tipo de DCF.

El grupo de DCF tipos I y II también se utilizó para analizar la frecuencia con la que se observaron los diferentes signos de RM en cada grupo añadiéndose además otro signo: la coincidencia entre la alteración estructural en RM y la alteración metabólica en PET denominado signo PET-RM. El objetivo era analizar posibles diferencias semiológicas en 3T en las DCF tipo I y II.

Cuando se trataba de comparar dos grupos diferentes (como la frecuencia del engrosamiento cortical en DCF tipo I frente a DCF tipo II) se utilizó el test de Pearson o Fisher. Como se disponía de confirmación AP (50 casos) se obtuvieron además parámetros diagnósticos y se calculó la sensibilidad y especificidad de los diferentes signos de RM para identificar DCF tipo I y tipo II. Se calcularon las curvas ROC y finalmente se realizó una regresión logística para detectar el mejor modelo diagnóstico.

Los valores de sensibilidad y especificidad se calcularon con la macro !DT para SPSS y se muestran como porcentajes (%). IC95 representa los intervalos de confianza del 95% según el método de Wilson.

Los valores de las áreas bajo las curvas ROC (AUC) se calcularon con SPSS. IC95 representa los intervalos de confianza del 95% según el método asintótico. Las variables se codificaron de modo que un test positivo representa un aumento de la probabilidad de presentar el tipo de displasia correspondiente. En el caso del signo TMT, que no estaba presente en el grupo de DCF tipo I, se utilizó el método de Firth.

Los modelos de regresión logística corregidos con el método de Firth se estimaron con el paquete logistf de R. En todos los modelos el valor 1 de la variable dependiente (Displasia_Tipo) corresponde a la displasia tipo I y el valor 0 a la displasia tipo II.

Los valores de sensibilidad y especificidad se calcularon como en el apartado anterior, tomando en este caso la pertenencia al grupo predicha como el resultado del test. Los casos con una probabilidad predicha mayor o igual a 0,5 se clasificaron como displasia tipo I y los casos con una probabilidad predicha inferior a 0,5 se clasificaron como displasia tipo II.

Los valores de las AUC se calcularon con el paquete pROC de R. IC95 representa los intervalos de confianza del 95% según el método de DeLong. Las curvas ROC correspondientes a los cuatro modelos se compararon entre sí con el método de DeLong. Los cálculos se realizaron con el paquete pROC de R.

Por último, se seleccionó un subgrupo de DCF que cumplía criterios de DCF-FDS, del grupo de los 72 casos, obteniéndose 25 casos, de los que se disponía de confirmación AP en 11 casos. En este grupo se calcularon los porcentajes de detección de las diferentes técnicas, así como la frecuencia de los distintos signos de imagen, de la misma manera que en los grupos de DCF tipos I y II.

RESULTADOS

Setenta y dos casos cumplieron con los criterios de selección, de los cuales fueron operados un total de 50 (69%). De los pacientes no operados (22) algunos están pendientes de cirugía en la actualidad, otro grupo rechazó la cirugía y en el resto no se consideró la intervención, generalmente por tratarse de lesiones no resecables, debido al tamaño o a la inclusión o proximidad de zonas funcionalmente elocuentes.

La edad media fue de 7,5 años desde 2 meses a 20 años. La localización más frecuente fue el lóbulo frontal (55%), seguida de la temporal (21%) y la parietal (15%), siendo menos frecuentes las localizaciones occipital (5%) e insular (2%). En el caso de lesiones multilobares, por ejemplo fronto-parietales, se consideró la localización en el lóbulo donde existía mayor afectación.

PORCENTAJES DE DETECCIÓN

Los porcentajes de detección de las diferentes técnicas fueron muy similares en el grupo global y en el grupo de pacientes operados, por lo que para no duplicar la exposición, el análisis estadístico se realizó en el grupo de pacientes operados y por tanto con comprobación AP.

Grupo General

La RM de 1,5T leída por experto resultó positiva en el 51% de los 72 casos. La RM de 3T resultó positiva en el 79% de los casos, considerándose negativos los casos con lesiones dudosas.

El PET aislado fue positivo en el 58% de los casos. **Cuando se analizaron de forma conjunta la RM de 3T y el PET, fusionando ambas imágenes (PET-RM), el porcentaje de casos positivos fue del 98%**, con un solo caso negativo. La revisión de la RM de 3T, una vez conocido el resultado de la fusión PET-RM (segunda lectura de RM de 3T), fue del 96%. De los 15 casos con RM de 3T negativa (21% del total), 12 (80%) fueron considerados positivos una vez realizada la fusión PET-RM y 3 permanecieron negativos.

	RM1,5T	RM3T	PET	PET-RM	3T 2ªlect
% Grupo Global	51	79	58	98	96
% Operados	50	76	66	99	94

Grupo de Pacientes Operados

Los resultados en la primera lectura de la RM de 1,5T solamente se tuvieron en cuenta para analizar las posibles diferencias entre las primera y la segunda lectura de la RM de 1,5T (efecto de la lectura por experto), como se verá más adelante. Para analizar diferencias en el porcentaje de detección entre distintas técnicas, se ha descartado la 1ª lectura de la RM, ya que el objetivo en estos casos es comparar la eficiencia de las técnicas sin influencia de la lectura.

Técnica	Casos positivos	% de detección	IC95
RM1,5T	17	34	22,5 a 47,8
RM1,5T Rev	25	50	36,6 a 63,4
RM3T	38	76	62,6 a 85,7
RM3T PostPET	47	94	83,8 a 97,9
PET	33	66	52,2 a 77,6
PET-RM	49	98	89,5 a 99,6

Considerados en conjunto, de una forma similar al grupo general de 72 casos, los resultados en cuanto al porcentaje de detección fueron los siguientes: la RM de 1.5T detectó el 34% en la lectura externa y un 50% en la segunda lectura realizada por un experto. La RM de 3T detectó el 76% y el PET el 66%. La fusión PET-RM detectó el 98% de los casos y en la segunda lectura de la RM de 3T se detectó el 94% de los casos.

Grupo de Pacientes No Operados

Técnica	Casos positivos	% de detección	IC95
RM1,5T	7	32	16,3 a 52,6
RM1,5T Rev	10	45	26,9 a 65,3
RM3T	17	77	56,6 a 89,9
RM3T PostPET	22	100	
PET	11	50	30,7 a 69,2
PET-RM	22	100	

Efecto de la Lectura por un Experto

El porcentaje de detección global con RM de 1,5T en la lectura externa (“primera lectura”) fue del 34%, mientras que en la lectura por experto (“segunda lectura”) fue del 50%. El test de McNemar mostró que la diferencia en el porcentaje de detección es significativa ($p < 0,05$).

Efecto del Tamaño

Cuando se subdividió en dos grupos según el tamaño (>2 cm y <2 cm) no se observaron diferencias significativas (Chi cuadrado de Pearson) entre el porcentaje de detección de lesiones grandes y pequeñas en RM, tanto en 1,5T como en 3T, aunque hay una discreta tendencia en 3T a un mayor porcentaje de detección en lesiones grandes. Sin embargo, en PET, los porcentajes de detección mostraron diferencias significativas. Aunque las diferencias entre ambos grupos fueron analizadas únicamente en los pacientes operados, se presentan también los porcentajes del grupo de 72 casos para que pueda comprobarse la gran similitud de los resultados.

DETECCIÓN SEGÚN TAMAÑO. GRUPO GLOBAL

	RM1,5T	RM3T	PET	PET-RM	3T 2ªlect
% Detección - DCF > 2 cm	64	80	76	97	91
% Detección - DCF < 2 cm	50	78	42	100	100
% Detección – Grupo Global	51	79	58	98	96

DETECCIÓN SEGÚN TAMAÑO. GRUPO DE PACIENTES OPERADOS

	RM1,5T	RM3T	PET	PET-RM	3T 2ªlect
%Detección - DCF > 2 cm	54	80	87	96	90
%Detección - DCF < 2 cm	42	68	31	100	100
%Detección – Operados	50	76	66	99	94

DIFERENCIAS EN DETECCIÓN SEGÚN TAMAÑO LESIONAL

Pearson	RM1,5T	RM3T	PET	PET-RM	3T 2ªlect
p Operados < 2 cm vs > 2 cm	0,561	0,496	0,000	1,000	0,279

COMPARACIÓN DE TÉCNICASPorcentajes de Detección General

Se compararon las proporciones de detección de las distintas técnicas en los pacientes con AP y sin AP. Se usó el test Chi-Cuadrado de Pearson, excepto cuando existen casillas con valores esperados inferiores a 5, en cuyo caso se usa el test exacto de Fisher. En todos los casos las diferencias no son significativas ($p > 0,05$).

Rendimiento Comparativo y Mejor Combinación de Técnicas

Se realizó un test de McNemar en el grupo con comprobación AP para comparar el rendimiento de las técnicas por pares; por ejemplo, la RM de 1.5T con la RM de 3T ya que se trata de examinar el mismo grupo de casos y no dos grupos diferentes.

En el Anexo I se presentan en tablas los datos correspondientes a este capítulo.

RM de 1.5T vs RM de 3T

En el grupo global, no hay casos en los que la RM de 1,5T fuera positiva y la RM de 3T negativa, mientras que de los 25 casos en los que la RM de 1,5T fue negativa la RM de 3T fue positiva en 13, es decir el 52%. El Test de McNemar demostró que la diferencia entre el porcentaje de detección de la RM de 1.5T y la RM de 3T es altamente significativa ($p < 0,0001$).

RM de 3T en primera lectura vs segunda lectura tras fusión PET-RM

La lectura de la RM de 3T después de la fusión PET-RM muestra mayor porcentaje de detección que la lectura inicial, y la diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

RM (1,5T y 3T) vs PET

Cuando se compara el porcentaje de detección del PET con la RM, las diferencias no son significativas tanto con la RM de 1.5T ($p = 0,115$) como con 3T ($p = 0,332$).

Fusión PET-RM vs RM y vs PET

Cuando se compara la Fusión PET-RM con la RM (tanto de 3T como de 1,5T) la diferencia es significativa ($p < 0,001$).

No hay diferencias significativas cuando se compara el rendimiento de la RM de 3T en 2ª lectura con la fusión PET-RM ($p = 0,5$), pero sí las hay cuando se compara el PET con la fusión PET-RM ($p < 0,001$).

RM y PET vs fusión PET-RM

Un tipo de comparación que se consideró interesante fue la combinación de los resultados por separado de la RM y el PET frente a la fusión PET-RM y a la RM de 3T, ya que es una disyuntiva que se podrá plantear en la clínica. El abordaje convencional sería la combinación de RM y PET por separado y la alternativa sería la fusión PET-RM y la RM de 3T. Otras combinaciones que no suelen plantearse en la clínica no se consideraron útiles para el análisis estadístico.

La diferencia entre RM y PET combinados frente a la fusión PET-RM es altamente significativa ($p < 0,0001$). Sin embargo, la diferencia entre esta misma combinación y la RM de 3T en primera lectura no es significativa.

Por otro lado, la diferencia entre la combinación RM de 3T y PET con la fusión PET-RM presenta una clara tendencia a favor de la fusión PET-RM aunque la diferencia no alcanza valores altamente significativos ($p = 0,063$).

PORCENTAJES DE DETECCIÓN SEGÚN EL TIPO DE DCF

DCF Tipo I

La RM de 1,5T fue positiva en el 29% de los casos en la primera lectura y en el 48% en la segunda. La RM de 3T fue positiva en el 66% y el PET en el 81%. La fusión PET-RM detectó el 95% de las lesiones y la lectura posterior de la RM fue positiva en el 86%. En cuanto al tamaño, solamente 3 casos fueron menores de 3 cm, por lo que no se recogen resultados según el tamaño en este grupo.

Técnica	Casos positivos	% de detección	IC95
RM1,5T	6	28,6	13,8 a 50,0
RM1,5T Rev	10	47,6	28,3 a 67,6
RM3T	14	66,7	45,4 a 82,8
RM3T PostPET	18	85,7	65,4 a 95,0
PET	17	80,9	60,0 a 92,3
PET RM	20	95,2	77,3 a 99,2

DCF Tipo II

La RM de 1,5T fue positiva en la primera lectura en el 38% de los casos y en la segunda en el 52%. La RM de 3T fue positiva en el 83% y el PET en 55%. La fusión PET-RM fue positiva en el 100%, así como la segunda lectura de la RM.

Técnica	Casos positivos	% de detección	IC95
RM1,5T	11	37,9	22,7 a 60,0
RM1,5T Rev	15	51,7	34,4 a 68,6
RM3T	24	82,7	65,5 a 92,4
RM3T PostPET	29	100	-
PET	16	55,2	37,5 a 71,6
PET RM	29	100	-

Diferencias

En un análisis crudo de los porcentajes de detección, se observan las mayores diferencias entre DCF I y II en los resultados del PET.

	RM1,5T	RM3T	PET	PET-RM	3T 2ªlect
DCF Tipo I	48	67	86	95	81
DCF Tipo II	51	82	55	100	100

Para comparar el rendimiento de las diferentes técnicas para detectar la lesión según el tipo de displasia, se utilizó el test de Pearson. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de detección entre las DCF tipo I y II con la RM, tanto de 1.5T como de 3T, aunque en la segunda lectura de la RM de 3T, la diferencia se acerca a valores significativos ($p= 0.068$) a favor de las DCF tipo II. Sin

embargo en PET existen diferencias a favor de las DCF tipo I ($p=0.058$). En la fusión PET-RM, no hay diferencias significativas.

Test de Técnicas entre DCF tipo I y II	Chi cuadrado de Pearson
RM1,5T	0,490
RM1,5T Rev	0,774
RM3T	0,189
RM3T PostPet	0,068 (Fisher)
PET	0,058
PET-RM	0,420 (Fisher)

Efecto del Tamaño

Cuando se subdividen por tamaño, los resultados son los siguientes:

DCF tipo II > 2 cm (45%)

La RM de 1,5T fue positiva en el 61% de los casos en primera lectura y en el 69% en la segunda. La RM de 3T fue positiva en el 100%. El PET fue positivo en el 92% y la fusión PET-RM en el 100%.

DCF tipo II < 2 cm (55%)

La RM de 1,5T fue positiva en el 19% y en segunda lectura en el 37%. La RM de 3T fue positiva en el 71%. El PET fue positivo inicialmente en el 25%. La fusión PET-RM fue positiva en el 100% y la segunda lectura de la RM de 3T fue positiva también en el 100%.

	RM1,5T	RM3T	PET	PET-RM	3T 2ªlect
%Detección - DCF > 2c m	69	100	92	100	100
%Detección - DCF < 2 cm	37	71	25	100	100

Al analizar si existe diferencia en la sensibilidad de las diferentes técnicas entre las DCF tipo II mayores de 2cm y menores de 2cm (Test de Pearson), se comprueba que ésta no es significativa en RM de 1,5T ($p=0.1$), aunque sí lo es en 3T ($p<0.05$). Véanse las Tablas de datos en el Anexo I para más detalles.

Sin embargo, la diferencia es muy significativa en el caso del PET aislado ($p<0.0001$), pero no en el caso de la fusión PET-RM.

SEMIOLÓGÍA

Validez de los Signos Intra- e Inter-Sujeto

Se observó una buena concordancia en los resultados con escasa variabilidad entre dos lectores. Los valores de Kappa fueron siempre superiores a 0,7, salvo en el caso de la Disgria, que mostró un valor kappa de 0,59 . Cuando se realizó el estudio de concordancia en el mismo observado, los resultados fueron similares, con valores superiores a 0,7 en todos los signos salvo en Disgria que presentó un Kappa de 0,6.

	BORR	ENGR	HYC	HST	TMT	FDS	DISG
Kappa Interobs	0,735	0,837	0,826	0,701	0,766	0,864	0,598
Kappa Intraobs	0,803	0,750	0,747	0,766	0,750	0,703	0,601

Al obsevarse mucha variabilidad en la disgria, tanto interobservador como intraobservador, se decidió no incluir este signo en los cálculos estadísticos, ya que se trataba de analizar si existen diferencias entre la semiología de las DCF tipo I y tipo II en 3T, por lo que no se consideró válido un signo con tanta variabilidad.

Frecuencias de los Signos

En el grupo de pacientes operados se analizaron los signos de RM más importantes, tanto de forma general como según el tipo de DCF en la AP.

Cuando se analiza todo el grupo (DCF tipo I y II), se observan los siguientes porcentajes en los que se observa cada signo:

Borrosidad (BORR)

Está presente en el 82% de las DCF. En las DCF tipo I se identifica en el 62% de los casos y en las tipo II, en el 96%.

Engrosamiento cortical (ENGR)

Se observó en el 48% de los casos; en las DCF tipo I en el 38% de los casos y en las tipo II, en el 55%.

Hiperseñal yuxtacortical (HYC)

Se observó en el 40% de los casos operados; en el 5% de las DCF tipo I y en el 65% de las DCF tipo II.

Hiperseñal sutil (HST)

Se observó en el 34% de todas las DCF; en las DCF tipo I, en el 52% de los casos, y en las DCF tipo II, en el 21%.

Hiperseñal Transcortical (TMT)

Se observó en el 22% de los casos. En ningún caso de las DCF tipo I, y en el 38% de las DCF tipo II. De éstas, en las > 2 cm se observó en el 43% y en las < 2 cm en el 30% de los casos.

FRECUENCIA DE SIGNOS (RM) EN DCF

Signo	Casos positivos	% frecuencia	IC95
BORR	41	82	69,2 a 90,2
ENGR	24	48	34,8 a 61,5
HYC	20	40	27,6 a 53,8
HST	17	34	22,4 a 47,8
TMT	11	22	12,8 a 35,2

Diagnóstico Diferencial de las DCF Tipo I y II

Signos en las DCF Tipo I y II

En las DCF tipo I, se observó BORR del margen cortical en el 62%, ENGR cortical en el 38% y alteración de señal en la sustancia blanca en el 57%, en su mayoría como HST (52%) y raramente como HYC (5%). En ningún caso se observó el signo transcortical (TMT).

Signo	Casos positivos	% frecuencia	IC95
BORR	13	61,9	40,9 a 79,2
ENGR	8	38,1	20,8 a 59,1
HYC	1	4,8	0,8 a 22,7
HST	11	52,4	32,4 a 71,7
TMT	0	0	-

En las DCF tipo II, se observó BORR en el 97%, ENGR en el 55% e hiperseñal en la sustancia blanca en el 86%, preferentemente como HYC (65%) y en menor medida como HST (21%). El TST se observó en el 38%.

Signo	Casos positivos	% frecuencia	IC95
BORR	28	96,6	82,8 a 99,4
ENGR	16	55,2	37,5 a 71,6
HYC	19	65,5	47,3 a 80,0
HST	6	20,7	9,8 a 38,4
TMT	11	37,9	22,7 a 60,0

En cuanto a las diferencias en la frecuencia de signos dependiendo del tipo de DCF, se observan diferencias significativas en todos los signos salvo en el caso del ENGR. El signo que muestra diferencias más significativas ($p < 0,0001$) es la HYC.

Signos comparados entre DCF tipo I y II	Chi cuadrado de Pearson
BORR	0,002 (Fisher)
ENGR	0,265
HYC	0,000
HST	0,020
TMT	0,001 (Fisher)

Sensibilidad y Especificidad de los Signos

La mayor especificidad se observó en el TMT, aunque con una sensibilidad muy baja (S 38, E 100). La HYC mostró una especificidad alta, aunque la sensibilidad es relativamente baja (S 66, E 95), mientras que la BORR tiene la mayor sensibilidad, pero con una especificidad baja (S 97, E 38). El ENGR tiene una sensibilidad de 55 y una especificidad de 62 y la HST una sensibilidad de 79 y una especificidad de 52.

Signos	Sensibilidad (IC95)	Especificidad (IC95)	AUC (IC95)
BORR	96,6 (82,8 a 99,4)	38,1 (20,8 a 59,1)	0,673 (0,514 a 0,832)
ENGR	55,2 (37,5 a 71,6)	61,9 (40,9 a 70,2)	0,585 (0,424 a 0,746)
HYC	65,5 (47,3 a 80,1)	95,2 (77,3 a 99,2)	0,804 (0,680 a 0,928)
HST	79,3 (61,6 a 90,2)	52,4 (32,7 a 71,7)	0,658 (0,501 a 0,816)
TMT	37,9 (22,7 a 56,0)	100 (84,5 a 100)	0,690 (0,545 a 0,834)

Regresión Lineal – Mejor Combinación de Signos

Se realizó una valoración mediante un análisis de regresión logística con el fin de detectar la mejor combinación de signos en RM para diferenciar la DCF tipo I de la tipo II. Todas las combinaciones encontradas contienen la HYC, tanto aislada como combinada con BORR o TMT. Véase tabla en el Anexo I para más detalles.

	HYC+BORR+TMT	HYC+BORR	HYC+TMT	HYC
Sensibilidad	95	95	95	95
Especificidad	69	66	69	66

Curvas ROC

Se calcularon las curvas ROC mediante el método de DeLong con un intervalo de confianza del 95%. La combinación con mejor resultado en las curvas ROC fue HYC+BORR+TMT, aunque la combinación HYC+BORR tiene un área (AUC) muy similar y utiliza solamente dos parámetros, por lo que parece más eficiente. Después están la combinación HYC+TMT y HYC, muy similar, que al ser solamente un parámetro se considera igualmente eficiente.

Modelos	Sensibilidad (IC95)	Especificidad (IC95)	AUC (IC95)
HYC + B + TMT	95,2 (77,3 a 99,2)	69,0 (50,8 a 82,7)	0,871 (0,785-0,957)
HYC + B	95,2 (77,3 a 99,2)	65,5 (47,3 a 80,1)	0,853 (0,759 a 0,947)
HYC + TMT	95,2 (77,3 a 99,2)	69,0 (50,8 a 82,7)	0,828 (0,735-0,922)
HYC	95,2 (77,3 a 99,2)	65,5 (47,3 a 80,1)	0,804 (0,704 a 0,903)

Posteriormente se compararon las curvas ROC de los diferentes modelos. La única combinación que muestra diferencias significativas es la comparación de HYC con HYC+BORR+TMT ($p<0,05$). Esto indica que la combinación de estos signos es la única que presenta diferencias significativas frente al signo HYC aislado. Por tanto, lo más importante es la detección de la HYC, y añadir algún signo, como BORR, ENGR e incluso el TST no parece aportar información determinante, salvo la combinación previamente mencionada.

Modelos comparados	Z	p
HYC + B + TMT HYC + B	1,4332	0,1518
HYC + B + TMT HYC + TMT	-1,6461	0,0997
HYC + B + TMT HYC	2,2629	0,0236
HYC + B HYC + TMT	-0,7865	0,4316
HYC + B HYC	-1,7848	0,0743
HYC + TMT HYC	1,3787	0,1680

DISPLASIA DE FONDO DE SURCO

Frecuencia

En el conjunto total de 72 casos se seleccionó el grupo que presentaba criterios de imagen sugestivos de DCF-FS: 25 casos (35% del total). Entre los casos operados se detectaron 11 DCF-FDS (22%); se comprobó que todos los que presentaban estos signos de imagen eran DCF tipo II, por lo que se calculó el porcentaje sobre el total de DCF tipo II que fue del 38%. En el grupo del total menores de 2 cm, las DCF-FS fueron un 68%, y considerando las DCF tipo II menores de 2 cm, 14/16 (87,5%) eran DCF-FS. La distribución de la DCF-FDS fue la siguiente: frontal en el 78% de los casos, parietal en el 4%, temporal en el 9% e insular en el 9%.

Porcentajes de Detección

Entre los 25 casos de DCF-FS, la RM de 1,5T fue positiva en el 20% en la primera lectura y en el 28% en la segunda. La RM de 3T fue positiva en el 84%. El PET fue positivo en el 24% inicialmente y en la fusión PET-RM en el 100%, extendiéndose más allá de la lesión visible en RM solamente en un caso. La segunda revisión de la RM de 3T fue positiva en el 100% de los casos. De los 6 casos con PET aislado positivo, 2 de ellos tenían una RM de 1,5T positiva (en lectura por experto) y todos tenían RM de 3T positiva en la primera lectura. Por otro lado, de los 5 casos con RM de 1,5T positiva, 2 de ellos tenían PET aislado positivo, y uniendo los resultados de la RM de 1,5T y PET aislado se detectaron 10 casos (38%).

	RM 1,5T	RM1,5T 2ªlectura	RM 3T	PET	PET-RM	RM3T 2ªlectura
%	20	86	84	24	100	100
Detecc						

Frecuencia de Signos

Se observó BORR en 24/25 (96%), ENGR en 13/25 (52%), y HYC en 21/25 (84%). La alteración TMT se identificó en el 44% y la disgiria en el 76%. En ningún caso se observó atrofia focal: el ensanchamiento del surco se consideró parte de la disgiria. En cuanto a la coincidencia entre la extensión de la lesión en PET y RM, de los casos operados ninguno de ellos presentó una alteración metabólica más allá de la corteza localizada a los lados del surco implicado en la displasia.

DISCUSIÓN

COMPROBACIÓN DE LOS CASOS

Inclusión de no operados. Posible sesgo

La comprobación de los casos se basó mayoritariamente en la AP aunque no en la totalidad. Para calcular el porcentaje de detección de las diferentes técnicas se utilizó el grupo global de los 72 casos, aunque en 22 de ellos (30%) no se usó la AP como referencia, sino la congruencia de los datos electro-clínicos con los datos de la fusión PET-RM. No obstante, también se compararon los porcentajes de detección del grupo de pacientes operados con el grupo sin operar, como se explica más adelante.

El análisis del rendimiento de las diferentes técnicas, el efecto del tamaño y del tipo de DCF así como el análisis de la semiología de las DCF en RM de 3T, y las características metabólicas en PET, de cara a la diferenciación entre DCF tipo I y II (sensibilidad y especificidad, regresión lineal), se realizó exclusivamente en la población de los 50 casos con comprobación AP.

El análisis de las DCF-FS se realizó con casos de pacientes operados y no operados para poder estudiar un grupo con mejor significación estadística. No se consideró prioritario obtener en este grupo comprobación AP, ya que el diagnóstico de DCF-FS se basa en criterios de imagen y en el contexto clínico adecuado es altamente específico (Hofman et al., 2011). El método aplicado por nosotros es similar al utilizado en los artículos de referencia acerca de DCF-FS (Besson et al., 2008) (Hofman et al., 2011), que tienen comprobación AP parcial.

La utilización de la fusión PET-RM como método de referencia en una parte de la muestra presenta algunas limitaciones desde el punto de vista estadístico ya que los datos podrían presentar cierto sesgo. Teniendo en cuenta que no hubo ningún caso negativo que no tuviera comprobación histológica, únicamente podría existir algún falso positivo, es decir que la lesión detectada por la fusión PET-RM no fuera una DCF. Los casos considerados positivos tenían una localización congruente con los datos electroclínicos y una semiología típica de DCF por lo que la posibilidad de falsos positivos es muy baja. En todo caso, el objetivo del análisis del grupo global (72 casos) fue, exclusivamente, comparar la capacidad de detección de las distintas técnicas de imagen (especialmente RM de 1,5T y RM de 3T) por lo que el posible sesgo que supondría algún falso positivo afectaría de forma similar a todas las técnicas. No obstante, se calculó también la sensibilidad en el grupo de pacientes operados y no operados, para comprobar si los resultados eran superponibles. Se realizó una comparación mediante Chi cuadrado que no mostró diferencias significativas, lo que sugiere que ambos sistemas de referencia pueden ser válidos para evaluar la sensibilidad de los test diagnósticos. Esto quiere decir que la aplicación del sistema de referencia que incluye el 70% de pacientes operados y el 30% no operados, es válido para realizar el análisis que se pretende. No obstante, es pertinente revisar de forma más pormenorizada este asunto, ya que es un aspecto relevante para este trabajo.

Gold standard en epilepsia. Revisión de la literatura

El *gold standard* es un problema habitual en la valoración de los estudios de imagen en epilepsia. En otros casos, como por ejemplo en patología tumoral, siempre se utiliza la AP como referencia, ya que la cirugía está indicada la mayoría de las veces, y, en caso contrario, es habitual realizar una biopsia. Por el contrario, en enfermedades degenerativas, como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer, aunque el diagnóstico de certeza solamente es posible en la necropsia, el seguimiento es de gran valor, ya que casi siempre ocurre con un patrón previsible. Por ejemplo, en los casos de deterioro cognitivo leve amnésico, la conversión a demencia -incluyendo el aumento de la atrofia en la imagen-, se acepta como criterio de confirmación de enfermedad de Alzheimer en los ensayos clínicos, aunque el diagnóstico definitivo sólo puede hacerse con AP.

En el caso de la epilepsia, sobre todo en el caso de alteraciones del desarrollo cortical, las dificultades para comprobar el diagnóstico son probablemente de las mayores entre las enfermedades neurológicas. Hay que tener en cuenta que el objetivo de la cirugía de la epilepsia es controlar las crisis, de forma que si las crisis se controlan por otros medios, o el riesgo quirúrgico excede a las expectativas de mejoría clínica, no se indica la resección. Por ejemplo, analizando su serie quirúrgica de 385 casos consecutivos de epilepsia focal refractaria en 2 años el grupo de Urbach refirió un porcentaje de pacientes operados del 66% cuando se detectaba una lesión en la RM y solamente un 14% de pacientes operados “no lesionales” (Urbach et al., 2004). Esto indica la especial dificultad que presenta la comprobación AP en la epilepsia.

En cuanto a la clínica y el EEG, no hay criterios electro-clínicos, tanto en la forma de presentación como en la evolución, que sirvan para determinar de forma inequívoca la etiología de la lesión, aunque tienen gran valor para orientar la localización de ésta. En cambio, los signos en imagen son bastante específicos en algunas de las causas de epilepsia. La ETM, por ejemplo, se considera un síndrome clínico-radiológico, cuyo diagnóstico se realiza en la mayoría de los casos basándose únicamente en la semiología y el EEG de superficie unidos a la imagen. De hecho, la mayoría de estos pacientes pueden ser operados con éxito sin necesidad de otras pruebas.

En el caso de las DCF, los signos de imagen pueden ser también muy específicos. De hecho, cuando se observan varios de los signos típicos de DCF en RM (borrosidad del margen cortical, engrosamiento cortical e hiperseñal yuxtacortical en forma de embudo), los datos de esta técnica se consideran válidos para el diagnóstico (Lerner et al., 2009). La gran diferencia frente a la ETM es que en las DCF la sensibilidad de la RM es mucho menor, y ésta es precisamente la causa de que se realicen grandes esfuerzos por mejorar la técnica de imagen, ya que de ello depende en gran parte la sensibilidad de la RM.

En resumen, aunque lo ideal es disponer de comprobación AP, cuando se trata de estudiar la capacidad de detección de las técnicas de imagen en epilepsia, dadas las

dificultades para obtener comprobación AP, se puede admitir como método de referencia (en algún porcentaje), la semiología típica en imagen. Se presentan a continuación algunos ejemplos significativos.

Antes de disponer de la RM, la prueba de imagen utilizada en epilepsia era la CT. Rápidamente, la incorporación de la RM demostró un gran potencial diagnóstico en epilepsia. Uno de los primeros estudios realizados (Convers et al., 1990), con 100 casos de crisis focales refractarias (tanto temporales como extratemporales), con alteración focal en el EEG y TC negativo, en el que se realizó RM de rutina, mostró que la RM detectaba lesiones en el 31% de los casos, pero no se utilizó la comprobación AP, asumiendo el diagnóstico por la imagen.

Un estudio clásico de referencia, realizado por el grupo de Urbach (Von Oertzen et al., 2002) analiza tanto la influencia de la calidad de la imagen como la experiencia del neurorradiólogo que realiza la lectura, utilizando la comprobación AP sólo parcialmente. Urbach y colaboradores evaluaron 123 pacientes consecutivos y compararon la sensibilidad de las diferentes técnicas (RM de 1,5T con protocolo rutinario, segunda lectura de esta RM por un experto y RM de 1,5T con protocolo de epilepsia) aunque no todos los pacientes fueron operados, por lo que se asume el diagnóstico basado en criterios electro-clínicos y de imagen. De los 123 pacientes fueron operados 90, es decir, el 73%, (porcentaje similar a los pacientes operados en este trabajo). Sin embargo, realizaron la comparación entre los diferentes tests sobre el grupo global de 123 pacientes. Seguidamente los autores hicieron un segundo análisis en los 90 pacientes operados, comparando los diferentes diagnósticos con la AP y calculando la especificidad, que fue muy baja en la RM rutinaria (22%), aumentó en la segunda lectura (40%) y fue muy alta con la RM específica (89%) lo que indica que la lectura por un experto y la mejor calidad de imagen mejoran la sensibilidad y la especificidad de la RM. Este es el mismo esquema que se ha seguido en este trabajo de tesis.

Trabajos más recientes, que evalúan la contribución de nuevas secuencias, como la secuencia FLAIR, o de campos magnéticos más altos como 3T, están hechos de forma similar. Uno de los trabajos más citados es el del grupo de Grant (Knake et al., 2005) que analiza 40 casos comparando RM de 1,5T con RM de 3T y antena multicanal, pero solamente tiene comprobación AP en 11 casos. El trabajo muestra 23 casos con RM de 1,5T negativa, de los cuales 15 muestran una lesión en RM, pero de éstos solamente 6 fueron operados, por lo que la referencia no se basa principalmente en la AP. A pesar de ello, se concluye que la RM de 3T con antena multicanal mejora claramente la evaluación prequirúrgica de estos pacientes, modificando la actitud que se hubiera adoptado solo con la RM de 1,5T en el 37% (15/40) de los casos. Posteriormente, otro trabajo compara la aportación de la RM de 3T sobre la RM de 1,5T en 25 casos (Phal et al., 2008) con confirmación histológica en 12 casos y en el resto mediante la congruencia de datos electroclínicos y PET. El grupo de Duncan (Focke et al., 2009) evalúa la aportación de una secuencia FLAIR normalizada en 70 casos de crisis focales refractarias y RM negativa, utilizando como referencia únicamente criterios electroclínicos y

observando alteraciones concordantes con la nueva técnica en un 11%, aunque se propone confirmar en futuros estudios estos hallazgos mediante la colocación de electrodos profundos o la cirugía. Previamente, el mismo grupo (Rugg-Gunn et al., 2006) había evaluado la capacidad de una secuencia FLAIR modificada (con doble inversión del pulso o DIR) en un grupo de 30 voluntarios sanos y 57 pacientes con crisis focales refractarias de diferente etiología, 14 de ellos con MDC según criterios de imagen, pero en ninguno de los casos con confirmación. Otro trabajo, que evalúa la contribución de la secuencia 3D-FLAIR sobre la secuencia 2D-FLAIR convencional (Saini et al., 2010) analiza 9 casos, de los cuales 3 eran negativos en la secuencia 2D-FLAIR, pero solamente fue operado uno de ellos.

Adecuación del método de comprobación

Incluso en el caso de obtener comprobación AP, siempre está presente el sesgo al calcular la sensibilidad y especificidad en las series quirúrgicas de epilepsia, ya que la probabilidad de encontrar lesiones en pacientes con epilepsia refractaria es más alta que en pacientes con crisis controladas con medicación. Además, el diagnóstico diferencial se recorta dependiendo de la edad y la clínica. La gran mayoría de los adultos con epilepsia del lóbulo temporal tienen una ETM, por lo que resulta difícil evaluar la especificidad de los signos en RM fuera de este contexto. Por ejemplo, en el trabajo de McBride (McBride et al., 1998) se evalúan 84 pacientes operados por epilepsia temporal refractaria. De los 29 casos con RM rutinaria normal, 28 fueron ETM, es decir, el 96%. En niños, sin embargo, especialmente por debajo de los 12 años (salvo en neonatos), la causa más frecuente de epilepsia refractaria es la DCF, aunque la prevalencia presenta un inevitable sesgo, propio de las series quirúrgicas en epilepsia (Bast et al., 2006). Para valorar adecuadamente la sensibilidad y especificidad, debería contarse con un grupo proporcional de pacientes operados con otras patologías y con estudios de RM negativos posteriormente operados, cosa que lógicamente no ocurre en las series de epilepsia. Por tanto, la mayor parte de los estudios se dedican a evaluar las diferencias entre las distintas técnicas respecto al resultado quirúrgico, asumiendo que la mayor parte de los pacientes tiene hallazgos positivos con alguna de las técnicas, lo cual motivó en gran parte la decisión quirúrgica. Aunque la sensibilidad “real” no sea conocida, eso no impide analizar el rendimiento de las diferentes técnicas, lo que ayuda a ir adaptando el protocolo diagnóstico a la incorporación de nuevas técnicas de imagen.

Por otro lado, si se analizan las distintas causas de epilepsia refractaria, la sensibilidad y especificidad de la RM en el caso de tumores, malformaciones vasculares, ETM o lesiones destructivas es muy alta, lo cual no ocurre en las DCF. Si además se estudia una población pediátrica con epilepsia refractaria, en la que la causa más frecuente es la DCF, el sesgo de la muestra juega siempre a favor de la DCF, ya que en el caso de que la RM no muestre signos de las patologías mencionadas previamente, la probabilidad de que se trate de una DCF es alta, independientemente de los hallazgos en RM. Por tanto, la posibilidad de falsos positivos en esta serie es muy baja y de hecho, en los 50 casos operados de nuestra serie no se detectó ningún falso positivo. Naturalmente, esto hace menos relevante la especificidad y muy relevante la sensibilidad. En definitiva, aunque es muy

conveniente disponer de datos de AP, desde el punto de vista metodológico resulta apropiado incluir casos en los que la comprobación se base en el consenso entre los datos electro-clínicos y la imagen para incrementar el tamaño de la muestra, y, por tanto, el poder estadístico, porque lo que se busca es determinar cuál y en qué circunstancias sería el protocolo de imagen más adecuado.

A esto hay que añadir que, en este trabajo, el criterio de referencia, en ausencia de AP, se basa en el hallazgo de una lesión congruente en la fusión PET-RM, y no en los hallazgos de la RM o PET aislados. Aunque existen pocos estudios que valoran la sensibilidad de la fusión PET-RM en DCF, los 2 trabajos de referencia (Salamon et al., 2008) (Chassoux et al., 2010), muestran una sensibilidad superior al 95%. En el trabajo de Salamon, se evalúa, a lo largo de 3 años, una cohorte de 38 pacientes con DCF en los que se utiliza únicamente la RM de 1,5T o bien la RM de 1,5T y PET sin correregistro, comparándose con otra cohorte de 45 casos a lo largo de los tres años siguientes en los que se emplea, además, la fusión PET-RM. La sensibilidad de la fusión PET-RM fue del 98%. En el trabajo de Chassoux se evaluaron 23 casos con RM negativa y la sensibilidad de la fusión PET-RM fue del 95%. En ambos casos, siempre que existió PET-RM positiva el diagnóstico final fue de DCF, por lo que los autores subrayan que, además de aumentar la sensibilidad, la fusión PET-RM no presentó falsos positivos.

En resumen, dada la alta sensibilidad y especificidad, la fusión PET-RM puede considerarse un buen método de referencia para confirmar la existencia de una DCF en el contexto clínico adecuado.

CAPACIDAD DE DETECCIÓN DE RM 1,5 T, RM 3T Y PET-RM

RM

RM de 1,5T

El análisis de nuestros 72 casos se centró en la sensibilidad de las distintas opciones, independientemente del tipo de DCF, por lo que los tests diagnósticos considerados fueron RM 1,5T, RM 3T, PET y PET-RM, añadiendo dos más: uno consistente en una segunda lectura de la RM de 1,5T por el neurorradiólogo (de forma similar al trabajo del grupo de Urbach -Von Oertzen et al., 2002-) para determinar si la lectura por un experto modifica los resultados en 1,5T. La otra fue una segunda lectura en los casos dudosos o negativos de la RM de 3T, una vez conocido el resultado de la fusión PET-RM, para analizar si existen hallazgos que cobran valor al estar refrendados por la fusión PET-RM. Esto sugeriría que un futuro aumento en la calidad de imagen en 3T tendría un efecto directo sobre la sensibilidad, de forma similar al que se ha demostrado utilizando mejores protocolos en 1.5T (protocolo específico de epilepsia) (McBride et al., 1998) (Von Oertzen et al., 2002).

Considerando el grupo global, el dato más llamativo es la baja sensibilidad de la RM de 1,5T, tanto en la primera lectura (33%) como en la segunda (52%). Lerner realizó un meta-análisis de las principales series quirúrgicas de DCF entre 2002 y 2008 con al menos 20 casos por serie (con un total de 868 casos) (Lerner et al., 2009) y

encuentró que los porcentajes de detección tienen una media del 64% para la RM y del 75% para el PET. Deben hacerse notar las diferencias en los resultados entre los distintos grupos revisados por Lerner, que oscilan entre el 46 y el 93% en la RM y entre el 60 y el 90% en el PET.

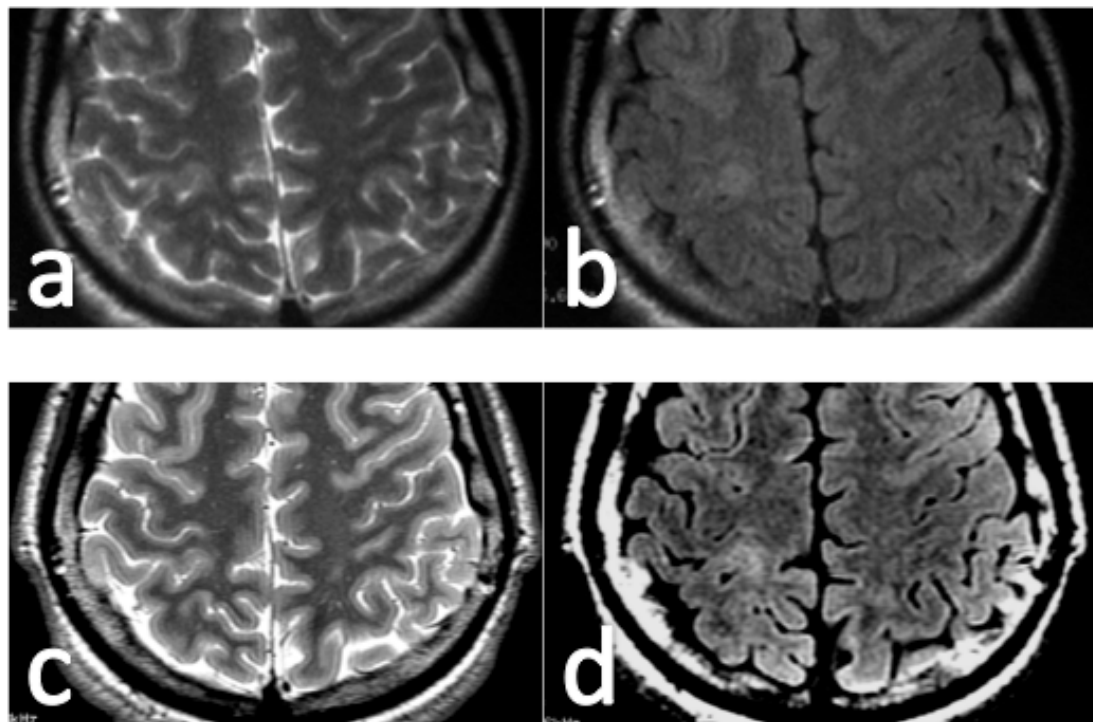


Figura 40. DCF tipo II parietal derecha. Cortes axiales con secuencias T2 (a,b) en imán de 1,5T informado inicialmente como negativo, pero informado como positivo en la segunda lectura. Los cortes axiales T2 (c) y FLAIR (d) en imán de 3T muestran borrosidad cortical e hiperintensidad de la sustancia blanca yuxtacortical más evidente aunque también visible en el estudio realizado en 1.5T.

Cuando se analiza la segunda lectura de la RM de 1.5T, la sensibilidad (51%) aumenta respecto a la primera lectura (33%) (figura 40) aunque sigue siendo más baja que la media (64% en la serie de Lerner). Ya se discutió en el apartado anterior el sesgo que presentan las series quirúrgicas en epilepsia, en las que el porcentaje de operaciones con RM negativa suele ser bajo. Si bien la sensibilidad de la RM es bastante alta en el caso de pacientes con epilepsia refractaria (sin tener en cuenta la etiología) pudiendo detectar una lesión hasta en el 83% de los casos (Urbach et al., 2004), en el caso de las DCF la RM es negativa hasta en el 73% de las DCF tipo I y hasta el 33% en las DCF tipo II (Kim et al., 2000) (Tassi et al., 2001) (Krsek et al., 2009a) (Krsek et al., 2009b). En la serie de Colombo (Colombo et al., 2003), de 49 pacientes operados con diagnóstico AP de DCF, la RM con protocolo específico de epilepsia fue negativa en el 39% de los casos. La serie del grupo de UCLA (Krsek et al., 2008) basada en una cohorte pediátrica de 164 casos refiere una incidencia de RM negativa del 34% (40% en DCF tipo I y 4% en la DCF tipo II). En la serie de Kim (Kim et al., 2011) con 48 casos comprobados con AP, se obtuvo una sensibilidad del 62%. Estos datos indican que la sensibilidad de la RM de 1,5T en nuestra serie es más baja que la media en la literatura.

Una posible razón para explicar la menor sensibilidad de la RM de 1.5T en nuestra serie respecto a la literatura es que, aunque los protocolos empleados en centros externos incluían secuencias 3D-T1, y cortes axiales y coronales T2 y FLAIR, la calidad no era homogénea. La resolución espacial y las secuencias cumplían con los requerimientos del protocolo básico de epilepsia, pero no siempre el tiempo de adquisición era suficiente, por lo que en algunos casos la relación señal/ruido no era la óptima. En otros casos, aunque el protocolo de adquisición era correcto se observaron artefactos por movimiento probablemente debido a una sedación ausente o insuficiente. La falta de homogeneidad en la calidad de los estudios de RM de 1,5T constituye una limitación de este estudio, ya que lo ideal hubiera sido comparar la sensibilidad de 1,5T y 3T en condiciones proporcionales, pero al mismo tiempo refleja una situación clínica real, en la que a pesar de realizarse estudios con protocolo de epilepsia, la calidad no siempre es óptima. Una razón más para la menor sensibilidad en esta serie podría ser la abundancia de lesiones de pequeño tamaño, lo cual será estudiado en profundidad más adelante al analizar el efecto del tamaño en la detección de las DCF.

RM de 3T

El porcentaje de detección de la RM de 3T fue del 76%, claramente superior a la de 1,5T (51%) (figura 41), y, también, mayor que la media de la literatura en los imanes de 1.5T (64%).

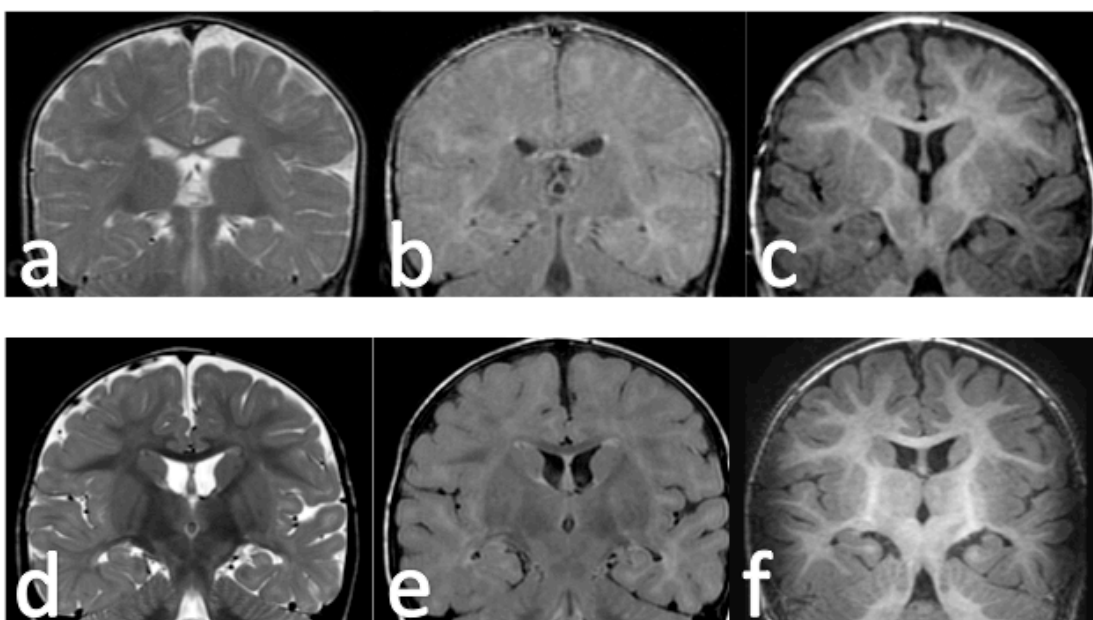


Figura 41. Displasia cortical tipo I temporal izquierda. En la fila superior estudio realizado en RM de 1,5T. Los cortes coronales en T2 (a), FLAIR (b) y T1 (c) no muestran alteraciones significativas. Los cortes correspondientes de 3T muestran discreta hiperintensidad en sustancia blanca de lóbulo temporal izquierdo en las secuencias T2 (d) y FLAIR (e), sin que se observen alteraciones en las secuencia T1 (f).

No hay publicaciones que comparen la sensibilidad de 1,5T con 3T en el mismo grupo de pacientes en el caso específico de las DCF. Phal y colaboradores (2008) revisaron 74 estudios de RM realizados en 25 pacientes con epilepsia refractaria, en el mismo centro y con protocolos equivalentes y la RM de 1,5T detectó el 69% y la de 3T el 85%. Estos resultados son superiores a los obtenidos en nuestra serie, pero hay que tener en cuenta que casi el 50% de los casos de Phal correspondían a otras etiologías (ETM, tumores y malformaciones vasculares) en los que la RM tiene mucha mayor sensibilidad que en las DCF, lo cual contribuye a aumentar la sensibilidad global. En todo caso, en nuestra serie los resultados van en la misma dirección (figura 42), es decir la RM de 3T tiene una sensibilidad significativamente mayor que la RM de 1.5T con una $p < 0.0001$ en el test de McNemar. Este hallazgo confirma una de las hipótesis de este trabajo ya que demuestra que **la RM de 3T con antena multicanal es capaz de detectar mejor las DCF que la RM de 1,5T.**

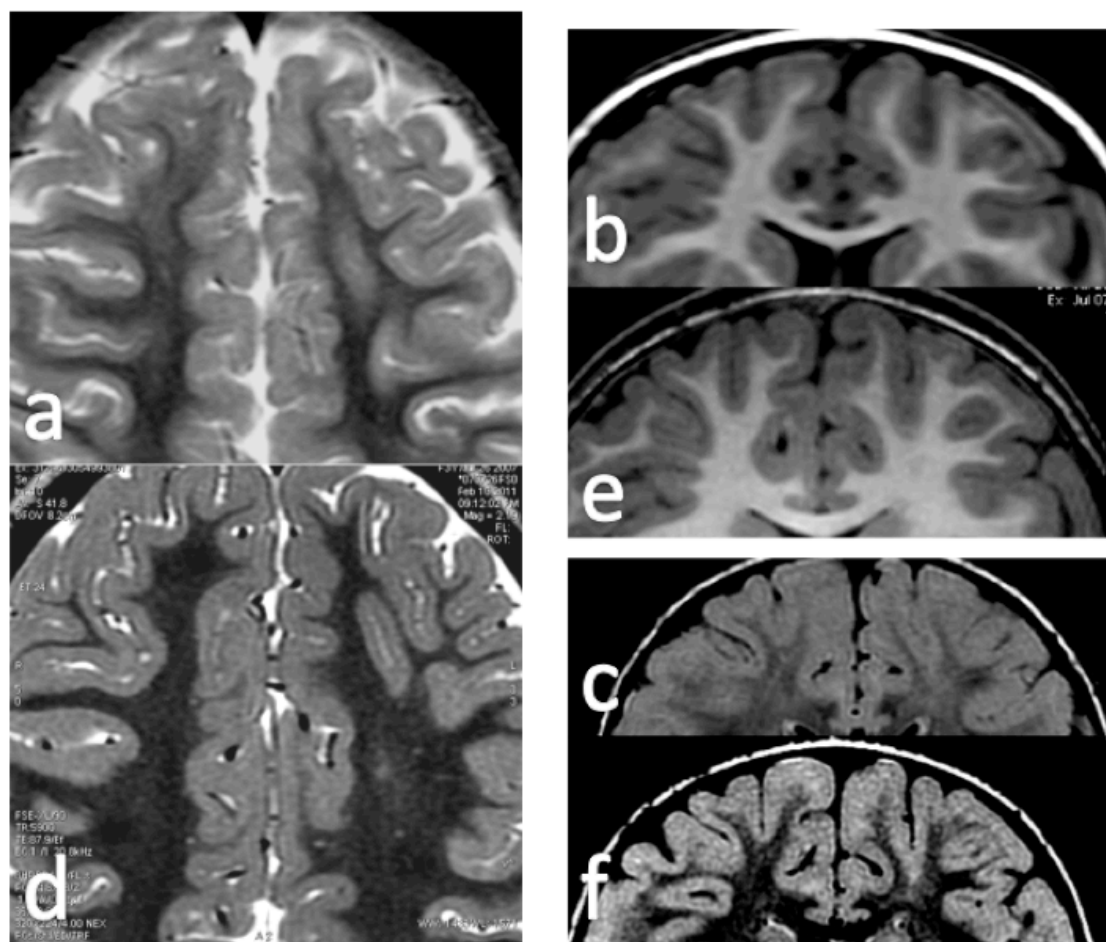


Figura 42. Ejemplo de estudio negativo en RM de 1,5T en CDF-FS frontal izquierda. Los cortes axiales con secuencias T2 (a) y coronales con secuencias T1 (b) y FLAIR (c) realizados en imán de 1.5T no mostraron alteraciones significativas. Los cortes correspondientes en 3T muestran discreta hiperintensidad yuxtacortical en T2 (d) y FLAIR (f) así como discreta borrosidad del margen cortical en las secuencia T1 (e).

En cuanto a la segunda lectura de la RM de 3T, los resultados muestran que **de los 15 casos con RM negativa en primera lectura, la mayoría (80%) se detectan en la segunda lectura**. Esto indica que corresponden a lesiones dudosas (o tan sutiles que pasaron desapercibidas en la primera lectura) ya que una vez localizada la zona de alteración metabólica en la fusión PET-RM, se produce coincidencia entre la alteración estructural dudosa y el área de alteración metabólica, siendo entonces valorada como positiva (figura 43); la excepción fueron 2 casos de DCF tipo I. La diferencia entre la sensibilidad de la RM de 3T en primera lectura y la RM de 3T leída después de la fusión con RM presenta diferencias significativas en el test de McNemar ($p < 0.005$) lo que indica que **la fusión PET-RM mejora la capacidad de detección de la RM de 3T**.

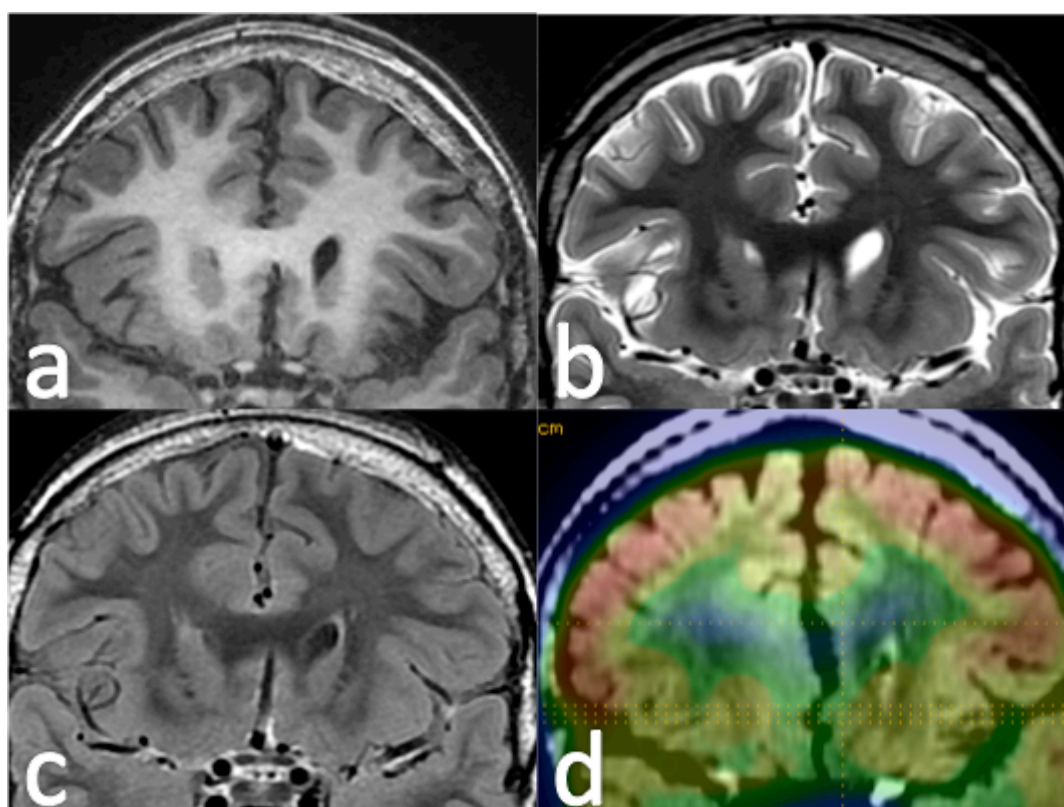


Figura 43. Displasia cortical frontal derecha inicialmente valorada como negativa en la RM de 3T. La fusión PET-RM (d) muestra hipometabolismo focal en giro cingulado derecho. El análisis retrospectivo de la RM muestran borrosidad del margen cortical con aumento muy tenue de la señal yuxtacortical en la secuencia FLAIR (c).

Este resultado coincide con el resultado de Chassoux (Chassoux et al., 2010) que estudia 23 casos con RM de 1,5T negativa en 56 casos consecutivos operados y con diagnóstico AP de DCF tipo II. De los casos considerados negativos, el 50% mostraba lesiones dudosas o inespecíficas. La sensibilidad de la RM de 1,5T en la serie de Chassoux es baja (41% de casos positivos) a pesar de que todos los casos correspondían a DCF tipo II (con una sensibilidad media del 80% en el meta-análisis de Lerner). En parte esto puede explicarse por el pequeño tamaño de las lesiones, que en el 40% de los casos afectaban a una sola circunvolución (presumiblemente

se trataba de DCF-FS, como puede verse en algunas de las imágenes del artículo) (figura 44), en las que la sensibilidad de la RM es muy baja. También habría que tener en cuenta que revisaron casos a lo largo de 10 años, por lo que la técnica empleada en una parte significativa de la población no pudo ser realizada con un protocolo de RM actualizado, lo cual influye en la sensibilidad. En todo caso, los autores ya refieren en la metodología que el 50% presentaba alteraciones sutiles, que por dudosas fueron consideradas negativas, igual que en nuestra serie. Esto quiere decir que **el empleo de imanes de 3T, al mejorar la sensibilidad, disminuye los casos dudosos en 1,5T, pero, a pesar de ello, aún existen casos dudosos en 3T que no son valorados suficientemente hasta confirmar que se corresponden con una alteración metabólica en el PET**. Esto, a su vez, sugiere que un ulterior aumento en la calidad de imagen (mayor campo magnético, mejores antenas, mejores secuencias) disminuiría estos casos dudosos. En una reciente publicación en la que se emplea una RM de 7T, en preparaciones de corteza cerebral, los autores demuestran que es posible identificar correctamente la capa IV de la corteza cerebral normal, y que su borrado se relaciona con la dislaminación observada en la AP, correspondiente con una DCF tipo I (figura 45) (Garbelli et al., 2011).

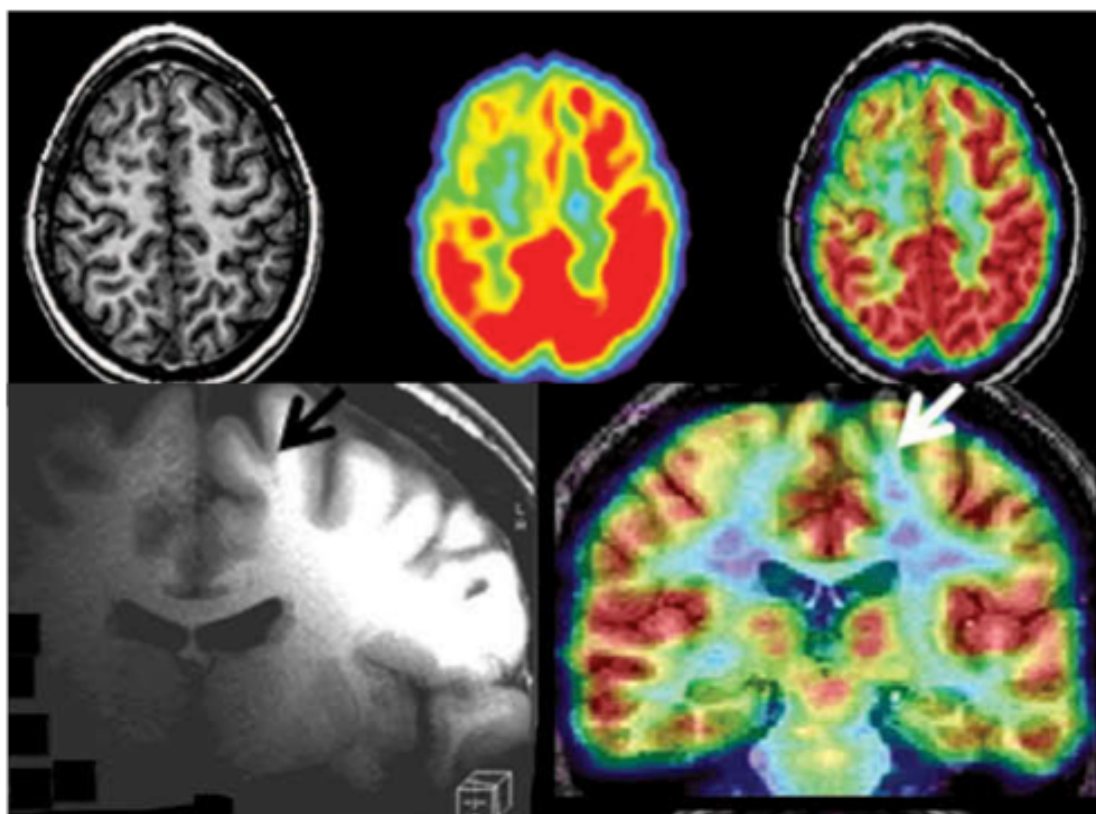


Figura 44. Figura tomada del trabajo de Chassoux y colaboradores (2010) que muestra dos ejemplos de RM de 1,5T negativa. En la fila superior se observa hipometabolismo extenso en lóbulo frontal derecho. La secuencia T1 considerada negativa muestra una dudosa borrosidad del margen cortical. En la fila inferior la fusión PET-CT muestra pequeña zona hipometabólica frontal izquierda. La secuencia T1 considerada negativa muestra una dudosa imagen lineal en el fondo de un surco frontal que podría corresponder a una displasia del fondo de surco.

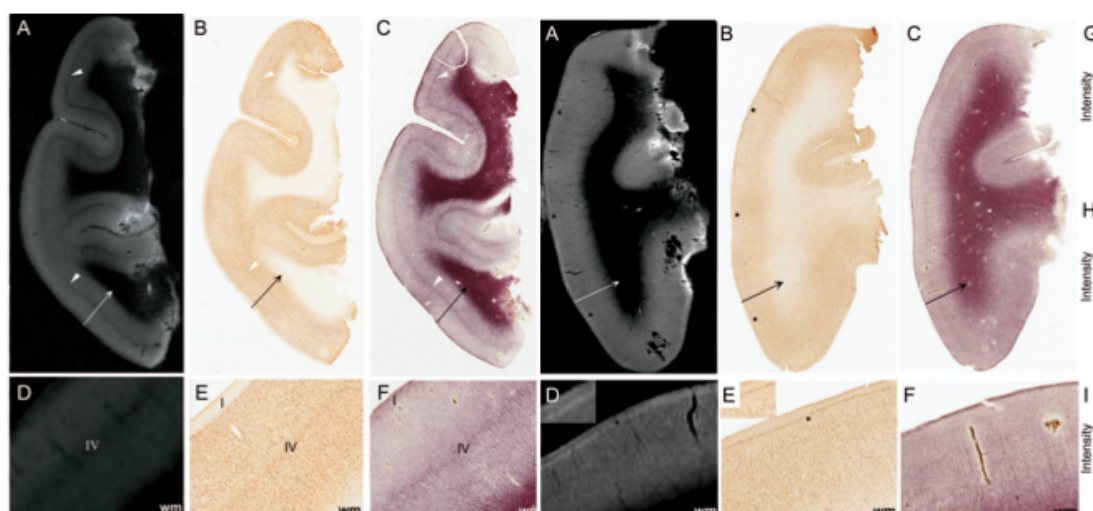


Figura 45. Figura del trabajo de Garbelli que muestra un ejemplo de corteza normal en una preparación de un lóbulo temporal con la imagen en RM de 7T (**A,D**) y en los cortes histológicos (**B,C,E,F**); así como un ejemplo de DCF tipo I en las columnas de la derecha con imágenes correspondientes también etiquetadas como **A, B y C** en el caso de una CDF tipo I donde puede observarse pérdida de la visualización de la capa IV.

En ese mismo sentido, en una revisión reciente sobre el potencial uso clínico de la RM de 7T, precisamente una de las principales aplicaciones que se mencionan es el estudio de pacientes epilépticos, incluyendo las DCF (van der Kolk et al., 2012).

PET

El PET aislado fue positivo en el 60% de los casos, un valor más bajo que la media obtenida en el meta-análisis de Lerner (75%), aunque dentro del rango considerado habitual en la sensibilidad del PET en la epilepsia focal extratemporal. En un meta-análisis de la literatura entre 1994 y 2002, Casse obtiene una media de detección con PET en casos extratemporales del 67% (Casse et al., 2002). En un estudio comparativo entre RM, PET y SPECT ictal, Won refiere una concordancia del PET con EEG intracraneal del 58% (Won et al., 1999). En un estudio comparativo entre RM y PET, se obtienen porcentajes de detección en DCF tipo II del 82% en RM y del 90% en PET (Kim et al., 2000), aunque trabajos más recientes en DCF tipo II refieren una sensibilidad del PET del 76% (Chassoux et al., 2012). El porcentaje de detección con PET desciende al 67%-71% en caso de RM inicialmente negativa (Rubi et al., 2011) (Seo et al., 2011). Aunque los porcentajes de detección varían dependiendo del diseño de la serie, la sensibilidad del PET en nuestra serie es baja; puede haber una influencia del tamaño de las lesiones, que será discutido más adelante al exponer la influencia del tamaño en la detectabilidad.

Aunque, en general, la alteración metabólica focal consistió en una disminución del metabolismo, se observaron áreas con aumento del metabolismo, con una frecuencia relativamente alta: 7/72 (10%). En algunos de los casos se trataba de áreas con mayor metabolismo que la corteza cerebral normal, y, por tanto, fácilmente identificables (figura 46).

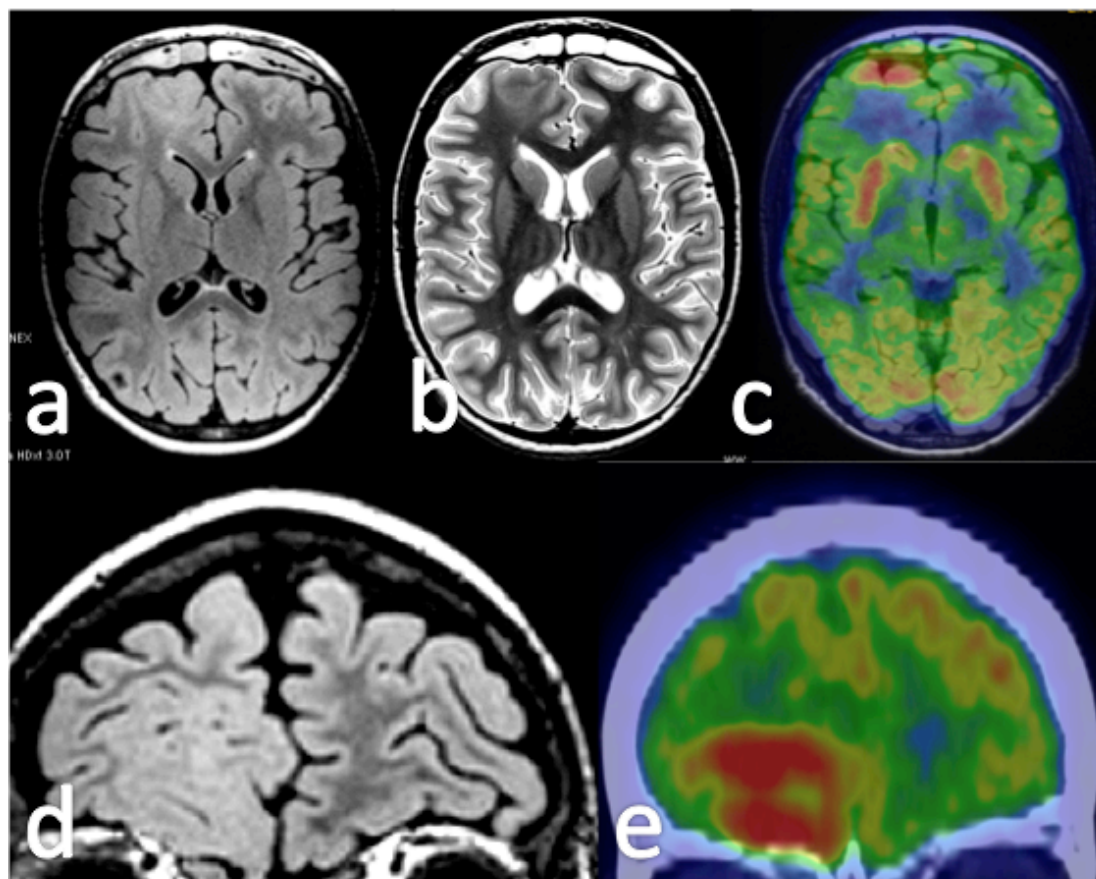


Figura 46. Ejemplo de hipermetabolismo en DCF frontal derecha. Puede observarse marcado aumento del metabolismo cortical en la zona correspondiente a la displasia, que supera los valores de la corteza normal.

Este es un hallazgo inesperado, ya que desde el punto de vista metodológico, al no ser la fijación del radiofármaco tan rápida como en el caso del SPECT ictal, se supone que fenómenos de propagación harían teóricamente muy difícil obtener un estudio ictal con PET. De hecho, en el trabajo de Chassoux (Chassoux et al., 2010) se indica que no hay ningún caso en el que se observe hipermetabolismo en el PET-FDG *“a pesar de la alta frecuencia de crisis y la ocurrencia de crisis durante la realización del PET, considerando que las descargas interictales continuas generadas por la corteza displásica podrían aumentar la demanda metabólica”*. Sin embargo, otros autores en trabajos previos, apuntan la posibilidad de que en el PET puedan presentarse áreas de aumento del metabolismo, en relación con actividad paroxística focal (Chugani et al., 1993a, Sperling MR, 1995). Aún considerando lo poco frecuente de este hallazgo, la ocurrencia de este fenómeno no deja lugar a dudas (figuras 46 y 47), y, además, la localización del hipermetabolismo coincide con la corteza displásica, a pesar de que Chassoux ha sugerido que las células displásicas podrían ser incapaces de captar FDG. No tenemos datos para afirmar lo contrario, por lo que nuestra hipótesis es que no todas las células de la corteza displásica serían tan anómalas como las células balonadas, por lo que existirían en la corteza displásica células *“funcionantes”*, capaces de provocar un claro hipermetabolismo en el PET-FDG. Por otro lado, al ser esta una serie pediátrica, es

posible que puedan existir diferencias funcionales respecto a los adultos que faciliten la ocurrencia de áreas hipermetabólicas en el PET-FDG.

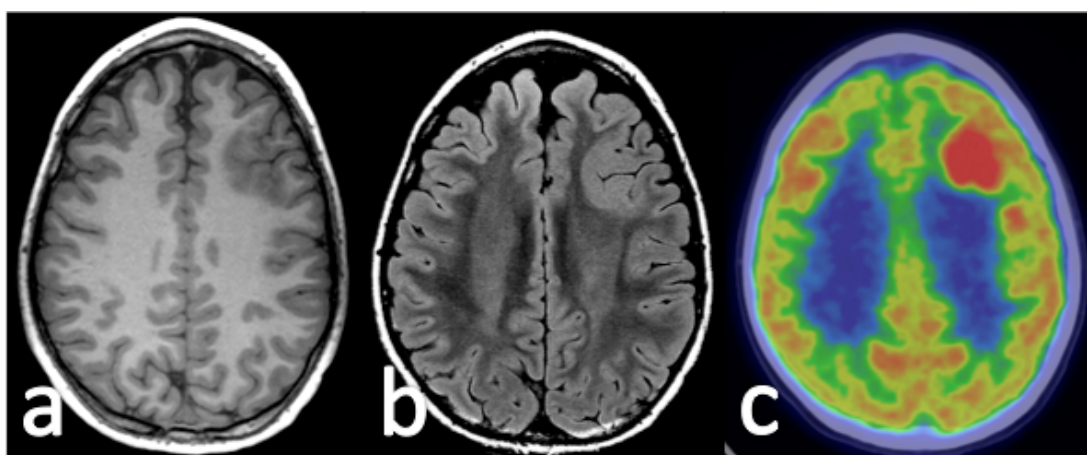


Figura 47. DCF en corteza frontal izquierda con marcado engrosamiento cortical isointenso con la corteza normal en las secuencias T1 (a) y FLAIR (b) donde se observa marcado aumento del metabolismo en la fusión PET-RM (c).

Por otro lado, en nuestra práctica clínica, tanto en pacientes en *status epilepticus* como con enfermedad de Rasmussen con crisis parciales continuas, es frecuente observar PET “ictales”, caracterizados por un importante hipermetabolismo focal, habitualmente asociado a hipometabolismo circundante, que puede afectar a todo el hemisferio e incluso a todo el cerebro (figura 48).

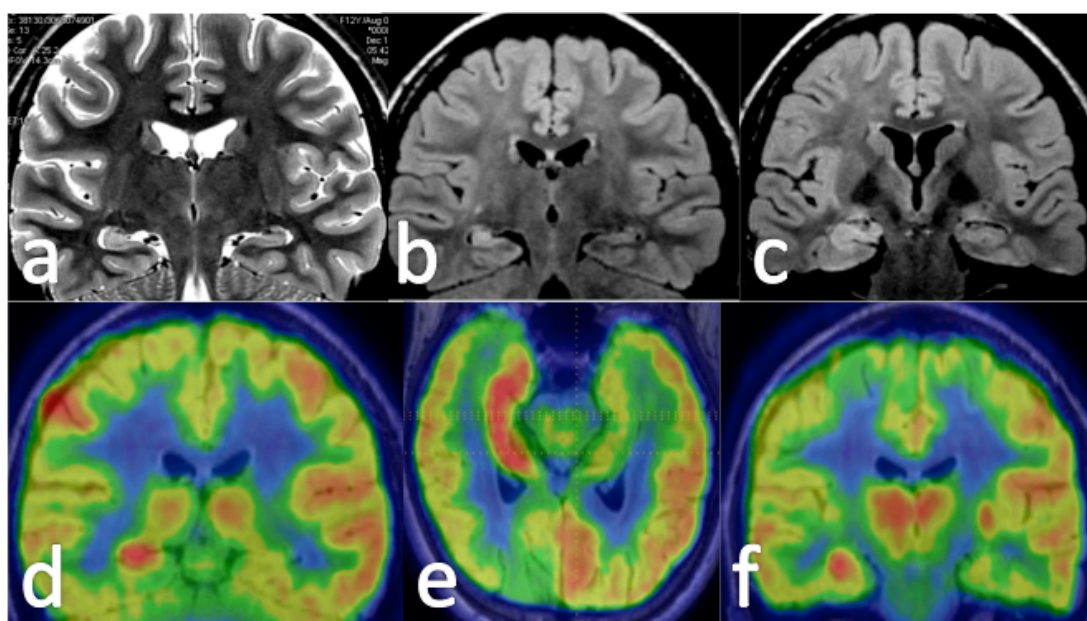


Figura 48. Ejemplo de PET ictal en paciente con enfermedad de Rasmussen. En los cortes coronales con secuencias T2 (a) y FLAIR (b y c) se observa discreta hiperintensidad en hipocampo derecho, probablemente en relación con edema postcrítico. La fusión PET-RM (d,e y f) muestra marcado aumento del metabolismo en hipocampo derecho, así como hipometabolismo hemisférico derecho, salvo una zona hipermetabólica focal frontal derecha, probablemente en relación con las crisis parciales continuas.

No es objeto de este trabajo hacer un estudio exhaustivo de estos hallazgos del PET en DCF, ni dar posibles interpretaciones, pero sí es interesante señalar la relativa alta frecuencia de áreas hipermetabólicas en niños con DCF, incluso en el caso de no presentar crisis continuas. De hecho, este hallazgo hizo que decidiéramos supervisar mediante EEG a los pacientes sometidos a un estudio PET, durante la inyección y la fase de captación cerebral del radiofármaco, aunque no toda nuestra población dispone de esta información. Cuando la zona hipermetabólica era muy clara, no constituyó un problema para este trabajo, ya que el resultado se interpretó como positivo, de la misma forma que se interpretó como positiva un área hipometabólica. El problema radica en que algunas veces el hipermetabolismo puede ser de la misma intensidad que la corteza normal, y, en este caso, el área hipermetabólica es fácilmente interpretada como una zona metabólicamente normal, dando lugar a un falso negativo. De hecho, en uno de los casos la lectura del PET aislado fue interpretada como hipometabolismo, al valorar como patológica el área hipometabólica contralateral e interpretarse el foco hipermetabólico como un área de metabolismo normal. En este caso, la existencia de una lesión evidente en la RM, no coincidente con la zona hipometabólica, sino con la zona “metabólicamente normal”, llevó a la indicación de un estudio de perfusión en un segundo tiempo, que mostró una zona de hipoperfusión coincidente con la lesión visible en RM (figura 49). De cara a este estudio, al seguirse el protocolo predeterminado, el PET aislado fue considerado como negativo.

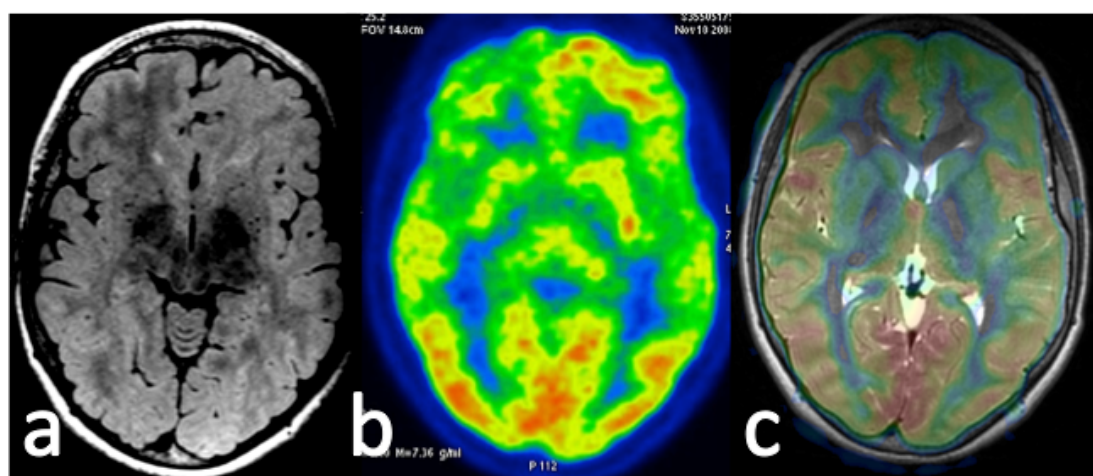


Figura 49. Displasia cortical focal frontal izquierda con borrosidad del margen cortical e hiperintensidad yuxtacortical en la secuencias FLAIR (a). La imagen de PET (b) se interpretó como hipometabolismo frontal derecho con metabolismo normal frontal izquierdo. En la fusión de la imagen de perfusión con RM (c) se observa clara disminución del flujo sanguíneo regional frontal izquierdo coincidente con la lesión visible en RM.

Aún más problemático puede ser cuando el hipermetabolismo se confunde con el metabolismo cortical normal y no hay hipometabolismo periférico, ya que, en este caso tanto el PET aislado como la fusión pueden dar lugar a un estudio negativo. En uno de estos casos, existía una lesión en la RM de 3T con PET normal, tanto en la lectura aislada como en la fusión. Se repitió un segundo PET que mostró claramente un área hipometabólica coincidente con la lesión en RM (figura 50). Sin embargo, se

consideró únicamente la lectura del primer PET, por lo que la fusión PET-RM se consideró negativa. La cirugía demostró una DCF tipo II.

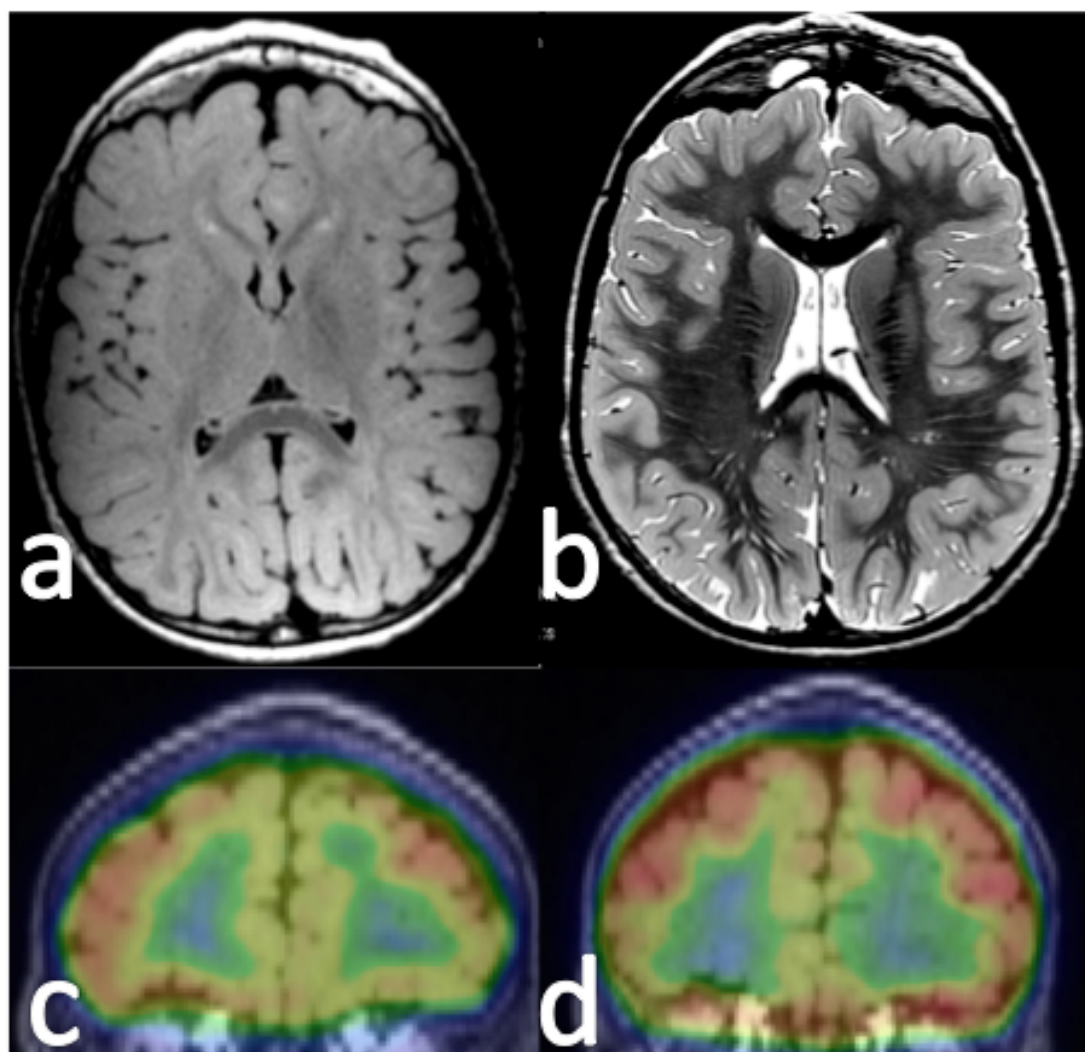


Figura 50. Displasia cortical focal frontal derecha con discreta hiperintensidad yuxtacortical en la secuencia FLAIR (a). La fusión PET-RM (c) no mostró hipometabolismo. En un segundo PET la fusión PET-RM muestra un claro hipometabolismo frontal coincidente con la lesión (d).

Por último, se interpretó un caso ictal como un artefacto, debido a que se observó hipermetabolismo occipital bilateral, lo que puede observarse cuando existe un aumento de la actividad visual, por dificultades de colaboración. Se repitió un segundo PET que resultó normal (figura 51). La RM no mostró ninguna alteración, y este caso fue el único de la serie considerado negativo con todas las técnicas de imagen. Se colocaron electrodos profundos guiados por los datos electroclínicos mostrándose un foco occipital derecho. Revisada retrospectivamente, la fusión del primer PET con la RM permitió observar una ligera asimetría, con predominio del “hipermetabolismo” en la corteza occipital derecha. Posiblemente el primer estudio se trataba de un PET “ictal” occipital derecho con propagación a la corteza occipital izquierda asociado a hipometabolismo en el resto del cerebro, y en el segundo

estudio, un estudio también “ictal” pero sin hipometabolismo periférico que simuló un estudio normal.

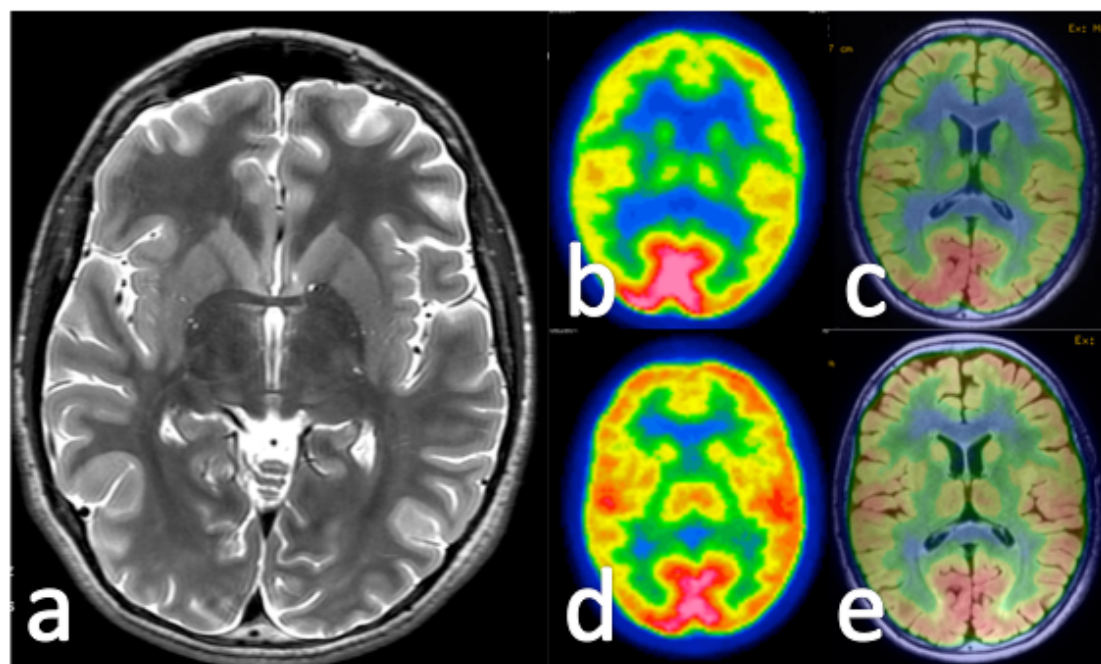


Figura 51. Displasia cortical focal occipital derecha con RM normal y PET inicial considerado no valorable (b y c). El segundo PET (d y e) no muestra alteraciones metabólicas significativas aunque existe un dudoso aumento del metabolismo en corteza occipital derecha.

El resto de los PET “ictales” tenían un hipermetabolismo claro y asociaban una lesión evidente en la RM, por lo que fueron interpretados como positivos, tanto en el PET aislado como en la fusión. La ocurrencia de estos fenómenos puede ser muy problemática en el manejo de este tipo de pacientes, dando lugar no solo a falsos negativos sino a falsos positivos. De hecho, el único caso completamente negativo en esta serie corresponde, probablemente, a un PET “ictal”, y los otros dos previamente mencionados dieron lugar a PET aislado negativo. Si se consideraran como casos positivos (salvo la DCF tipo II, que por ser muy pequeña también pasó desapercibida en el segundo PET aislado) tal como -de forma retrospectiva- se pudo interpretar, el resultado hubiera dado lugar a una sensibilidad del PET del 64%, lo que entra en el rango referido en la literatura. Esto quiere decir, que en nuestra serie, una de las posibles causas de la baja sensibilidad del PET aislado podría ser la alta incidencia de hipermetabolismo que hace que la zona hipermetabólica se interprete como corteza metabólicamente normal.

Efecto de la Lectura por Experto

El porcentaje de detección de DCF de la RM de 1,5T en primera lectura es del 34% mientras que aumenta al 50% en la lectura por experto, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Estos datos concuerdan con los resultados del grupo de Urbach (Von Oertzen et al., 2002) y demuestran que **la lectura de la RM de 1,5T por un experto aumenta la sensibilidad significativamente,**

desaconsejando que las RM de los pacientes con epilepsia refractaria sean leídas por neurorradiólogos sin una experiencia amplia en epilepsia. En ese mismo sentido se pronuncia Duncan en el editorial que comenta el artículo en el mismo número de la revista (Duncan, 2002), donde aboga por la calidad de imagen y de la lectura de la RM en pacientes epilépticos, que debe ser realizada por neurorradiólogos con experiencia en epilepsia, especialmente en el caso de crisis refractarias.

Efecto del Tamaño

Peculiaridades anatómicas de las DCF tipo I y tipo II

En el caso de las DCF, hay que considerar que, aparte del tamaño, las DCF tipo I y tipo II presentan diferencias en la semiología de la RM (Tassi et al., 2002) (Colombo et al., 2003) (Palmini et al., 2004) (Lerner et al., 2009) lo cual puede ser un factor, independiente del tamaño, con influencia en la sensibilidad.

Las DCF tipo I tienden a ser más extensas que las DCF tipo II, pero, a pesar de ello, dado que la alteración de señal en RM suele ser mucho más sutil, pasan desapercibidas más frecuentemente que las DCF tipo II, en las que la alteración de señal suele ser más evidente (Colombo et al., 2003) (Palmini et al., 2004) (Lerner et al., 2009). Por otro lado, está demostrado que en las DCF tipo II la sensibilidad es mucho menor en lesiones de pequeño tamaño (Besson et al., 2008) (Hofman et al., 2011). De hecho, Besson realiza un cálculo del tamaño de las lesiones a partir del cual descende significativamente la detectabilidad en RM y establece que las lesiones entre 128 mm^3 y 3.100 mm^3 son consideradas “pequeñas” y serían las que pasan más desapercibidas, en contraposición a las “grandes” (entre 3.100 y 95.000 mm^3). En su serie, el 49% de las lesiones son “pequeñas” y la RM sólo detecta el 19%, mientras que las lesiones grandes son detectadas en el 100%. En nuestro trabajo, se utilizó el diámetro máximo en RM para determinar si la lesión es “grande” o “pequeña” eligiéndose un diámetro de 2 cm, ya que en lesiones ligeramente irregulares, como son las DCF, un diámetro de 2 cm correspondería aproximadamente a un volumen de 3.000 mm^3 .

Influencia del Tamaño en RM y PET

Cuando se analizan las diferencias en la sensibilidad de la RM entre el grupo de lesiones pequeñas y grandes, no se obtienen resultados estadísticamente significativos tanto en 1,5T como en 3T. En general, cuando se analiza la sensibilidad de la RM en otras entidades, como los tumores, el tamaño suele ser un factor importante. El hecho de que en esta serie no existan diferencias en la detección por RM cuando se comparan todas las DCF atendiendo al tamaño, puede estar influenciado por la propia muestra y también por las peculiaridades de los distintos tipos de DCF, tal como se discutirá más adelante.

En el grupo de pacientes operados con lesiones menores de 2 cm, la sensibilidad del PET aislado fue del 31%, mientras que en las lesiones mayores de 2 cm la sensibilidad fue del 87%. Se observan diferencias significativas en el porcentaje de detección en el PET aislado con una $p < 0.001$. Este es un hallazgo esperado, ya que

debido a la baja resolución del PET y a la falta de referencia anatómica, es lógico que las lesiones pequeñas pasen desapercibidas. Por ejemplo, en los tumores cerebrales, la sensibilidad del PET en lesiones pequeñas se considera muy baja (Ricci et al., 1998), mientras que en las enfermedades degenerativas, donde generalmente las alteraciones metabólicas son extensas, la sensibilidad es mayor en PET que en RM, sobre todo en las fases iniciales (Yuan et al., 2009). Probablemente el tamaño también es un factor que tiene influencia en la mayor detección de las DCF tipo I con PET (Lerner et al., 2009), ya que éstas suelen ser más extensas.

En resumen, cuando se analizan globalmente las DCF, clasificadas según el tamaño, la sensibilidad en RM es similar en ambos grupos, mientras que la sensibilidad en PET es claramente mejor en las lesiones grandes.

Influencia de las características de la muestra

Pueden parecer contradictorios los resultados en la sensibilidad de la RM atendiendo al tamaño, ya que no hay diferencias significativas, tanto con 1.5T como con 3T. Sin embargo, incluso sin conocer el tipo de DCF, puede adelantarse una hipótesis, basada en el conocimiento previo acerca de las características en RM de las diferentes DCF. En general, las DCF tipo II se caracterizan por borrosidad del margen cortical con o sin engrosamiento cortical, y una clara alteración de señal en la sustancia blanca yuxtacortical (Tassi et al., 2002) (Colombo et al., 2003) (Krsek et al., 2008) lo cual permitiría detectarlas con facilidad en RM. Sin embargo, las DCF tipo I suelen ser más extensas, pero frecuentemente provocan una alteración de señal mucho más sutil, por lo que son más difíciles de detectar en RM (Kim et al., 2000). Por su parte, las DCF tipo II de pequeño tamaño, especialmente las localizadas en el fondo de un surco, son mucho más difíciles de detectar que las grandes (Besson et al., 2008) (Hofman et al., 2011). Es probable que la menor detectabilidad de las DCF tipo I, que puede constituir un alto porcentaje del grupo mayor de 2 cm (de este grupo se operaron 31 y de ellas 18 -el 58%- resultaron ser DCF tipo I, mientras que de las 19 operadas que eran menores de 2 cm solamente había 4 DCF tipo I, el 20%) se vea compensada por la también baja sensibilidad de las DCF tipo II menores de 2 cm (frecuentes en nuestra serie, lo que también podría explicar la relativa baja sensibilidad que muestra la RM de 1.5T en comparación con otras series). De hecho, las lesiones menores de 2 cm fueron detectadas en su totalidad en la segunda lectura de RM de 3T, aunque solamente se detectó un 78% en la primera. Esto sugiere que se trataba de lesiones visibles en 3T, pero al ser de pequeño tamaño no mostraron una semiología suficientemente clara para ser consideradas positivas para DCF o bien pasaron desapercibidas en la lectura inicial al ser muy pequeñas. En cambio, en el caso de las DCF grandes, incluso en la segunda lectura casi el 10% (3/36) siguieron siendo negativas, y en todos los casos se trató de DCF tipo I ya que en esos 3 casos hubo confirmación AP.

En resumen en las DCF consideradas globalmente, la sensibilidad de la RM no varía con el tamaño, y las características de la muestra pueden tener influencia (DCF tipo I grandes junto con DCF tipo II muy pequeñas, ambas difíciles de detectar en RM).

En nuestra serie, existen importantes diferencias en tamaño entre las DCF tipo I y II. Solo un 14% de las DCF tipo I fueron menores de 2 cm, mientras que el 45% de las DCF tipo II fueron menores de 2 cm. Ya se comentó el escaso efecto del tamaño en la sensibilidad de la RM cuando se analizó todo el grupo de DCF sin atender al tipo, y la posible influencia que podía tener la distinta semiología así como el tamaño de ambos tipos de DCF. El estudio del efecto del tamaño en cada tipo de DCF puede contribuir a explicarlo.

Aunque el escaso número de DCF tipo I menores de 2 cm no permite un análisis estadístico adecuado, hay que señalar que ninguna de las DCF tipo I pequeñas presentó una alteración sutil en la sustancia blanca (el signo considerado típico de DCF tipo I), e incluso una de ellas presentó hiperseñal intensa (HYC), un hallazgo que se considera más típico de DCF tipo II (Colombo et al., 2003). Todas ellas mostraron engrosamiento cortical, un hallazgo más frecuente en las DCF tipo II, aunque también presente en las DCF tipo I. Es decir, considerando los signos típicos de DCF tipo I, se puede afirmar que estos casos presentaron semiología atípica de DCF tipo I. **Las DCF tipo I, salvo 3 casos (14%) con semiología atípica, son mayores de 2 cm.**

En el caso de las DCF tipo II, la distribución de tamaño fue más equilibrada: el 55% fueron mayores de 2 cm y el 45% fueron menores de 2 cm. De las pequeñas sólo se detectaron en la primera lectura de la RM de 1,5T un 19%, que subió al 37% en la segunda lectura y al 69% en la RM de 3T, mientras que las mayores de 2 cm fueron detectadas respectivamente en un 61%, 69% y 100%. Las diferencias en porcentaje de detección fueron significativas ($p < 0.05$) en la primera lectura de la RM de 1.5T y en la RM de 3T. En la segunda lectura de 1,5T se observó una tendencia similar aunque la diferencia no es significativa. Los datos indican que **el tamaño tiene influencia en la detección de las DCF tipo II**, lo que no ocurría entre las DCF tipo I y II. Las DCF pequeñas se detectan peor, por lo que su frecuencia en la muestra tiene influencia, no solamente en la sensibilidad global de la RM sino en las diferencias de sensibilidad entre ambos tipos de DCF.

Estos hallazgos están en consonancia con otros ya publicados: las DCF tipo I son más difíciles de detectar en RM que las DCF tipo II (Kim et al., 2000) (Krsek et al., 2009b) salvo en el caso de DCF pequeñas (Besson et al., 2008), y apoyan lo que ya se sugería al analizar la detección de DCF según el tamaño en el grupo global: **las escasas diferencias en la sensibilidad de la RM entre DCF tipo I y tipo II que muestra nuestra serie, se deben probablemente a la alta frecuencia de DCF tipo II de pequeño tamaño, que tienden a igualar la diferencia cuando se combinan con las DCF de mayor tamaño, entre las que abundan las DCF tipo I.**

Encuanto al PET, ya se observaban diferencias significativas en el porcentaje de detección dependiendo del tamaño en todo el grupo de DCF. Cuando se trata de DCF tipo II, las diferencias son aún mayores, con un porcentaje de detección en lesiones menores de 2 cm del 25% y en las mayores del 92% ($p < 0.0001$). Los datos

en el grupo de DCF tipo II confirman la clara dependencia del tamaño en la sensibilidad del PET sin fusión.

Consecuencias de la fusión PET-RM en la sensibilidad según tamaño

Es interesante observar que, a pesar de la clara diferencia en sensibilidad en PET entre las DCF grandes y pequeñas, cuando se realiza la fusión con RM las diferencias entre los 2 grupos desaparecen y la sensibilidad es del 97% y 100%. Por tanto, **a pesar de la relativa baja resolución del PET** (con un tamaño de pixel aproximadamente de 3 x 3 mm, en comparación con un pixel de 0,5 x 0,5 mm que puede alcanzar la RM de 1,5T) **cuando se fusiona con la imagen estructural, la sensibilidad se aproxima al 100%**, independientemente del tamaño de la lesión.

Este es un hecho conocido en otras patologías, y ha sido la principal razón de que, actualmente, en oncología no se conciba el uso del PET aislado, sino que se utilice siempre fusionado con una imagen estructural, generalmente la CT. El éxito de esta combinación ha sido tan contundente que la práctica totalidad de los aparatos de PET que se fabrican actualmente llevan asociada una CT. En estos aparatos, conocidos como PET-CT o PET-TAC, se adquiere en el mismo procedimiento una imagen de PET y una imagen de TC que son exactamente fusionadas, ya que se adquieren en la misma localización durante el mismo procedimiento. La creciente utilización de esta técnica está propiciando un cambio de paradigma en el diagnóstico por imagen. Clásicamente, la imagen funcional se basaba en técnicas de Medicina Nuclear, una especialidad que en la mayoría de los países es independiente de la Radiología, que ha sido una especialidad eminentemente morfológica. Actualmente, existe una tendencia creciente que aborda el diagnóstico por imagen de una forma más global considerando inseparables los puntos de vista estructural y funcional, integrando en sus departamentos (de “Diagnóstico por Imagen”) a especialistas en Radiología y en Medicina Nuclear. Probablemente en el futuro se considerará el Diagnóstico por Imagen como una sola especialidad que fusionará las especialidades de Radiología y Medicina Nuclear, continuando la tendencia hacia una especialización por enfermedades y sistemas (por ejemplo Neuroimagen) y no por técnicas diagnósticas. Este trabajo es un ejemplo de esa nueva tendencia.

En epilepsia hay otros ejemplos de la eficiencia de la fusión, como la técnica SISCOM (Kaiboriboon et al., 2002) (von Oertzen et al., 2011). A pesar de la muy baja resolución espacial del SPECT, cuando se realiza una sustracción entre el SPECT ictal e interictal y se fusiona con la RM, la sensibilidad de la técnica aumenta de forma espectacular. Ha sido considerada la técnica más sensible para detectar el foco epileptógeno cuando la RM es negativa, aunque la aparición de la fusión PET-RM puede cambiar esta consideración, ya que el SPECT ictal presenta dificultades técnicas y logísticas importantes. No obstante, actualmente se están desarrollando también aparatos mixtos SPECT-TC con gran éxito, aunque existe poca experiencia en epilepsia. En todo caso, el análisis de esta técnica queda fuera de los objetivos de este trabajo, aunque se menciona porque apoya la clara tendencia a desarrollar equipos de diagnóstico por imagen que incorporen capacidades morfológicas y

funcionales. Otro ejemplo es la intensa investigación para desarrollar equipos mixtos de PET y RM, especialmente en estudios de cuerpo, donde la radiación empleada por la CT es un factor importante a considerar.

Efecto del Tipo de DCF

Frecuencia de DCF tipo I y II en esta serie

En el grupo de pacientes con comprobación AP, se consideraron dos subgrupos: uno con diagnóstico de DCF tipo I y otro con diagnóstico de DCF tipo II, siendo ligeramente más frecuentes las DCF tipo II (29/50, el 58%) que las DCF tipo I (21/50 casos, el 42%).

En cuanto a la frecuencia de las DCF tipo I, nuestra serie muestra una relación inversa respecto a la mayoría de las series quirúrgicas. En la revisión de Lerner (Lerner et al., 2009), con 868 casos analizados, la frecuencia media de las DCF tipo I fue del 56% y las DCF tipo II del 44%. En el trabajo de Lerner se utiliza la clasificación de Palmmini, no la de la ILAE, y, por tanto, no se considera el grupo de las DCF tipo III, que queda incluido en las DCF tipo I. En este estudio, en cambio, no se ha incluido el grupo de DCF tipo III ya que tratamos de ver la detectabilidad de la DCF, y la asociación con otras lesiones puede influir en la sensibilidad, además de no estar claro si realmente la DCF “tipo I” que se observa en las DCF tipo III puede ser una entidad diferente a la DCF tipo I aislada. En las series de adultos (Tassi et al., 2002) (Fauser et al., 2006) (Kim et al., 2009) la DCF tipo I llega a ser hasta un 81%, lo que se debe a la gran frecuencia de ETM (la lesión más frecuentemente encontrada en adultos con crisis focales refractarias) que se asociaban a DCF tipo I. Esto quiere decir que la mayoría de los casos correspondían realmente con DCF tipo III. La ETM es mucho menos frecuente en niños, lo que hace que, en las series pediátricas (Park et al., 2006) (Krsek et al., 2008) la frecuencia de DCF tipo I no supere el 60%. En nuestra serie, además, el hecho de no incluir DCF asociadas a ETM (y otras patologías) probablemente ha condicionado aún más la menor frecuencia respecto a las DCF tipo II.

Detección en RM según tipo de DCF

Cuando se analizan los resultados según el tipo de DCF, el porcentaje de detección varía dependiendo de la técnica, y las diferencias en sensibilidad entre DCF tipo I y II son menos llamativas en RM que en PET (ver tabla).

Porcentajes de detección (DCF I vs DCF2)

	RM 1,5T	RM 3T	PET	PET-RM
DCF tipo I	47	66	81	95
DCF tipo II	52	83	55	100

En RM de 1,5T, considerando la lectura por experto, no hay diferencias en el porcentaje de detección entre DCF tipo I y tipo II, a diferencia de lo que refleja la literatura (Krsek et al., 2008) (Salamon et al., 2008) (Kim et al., 2009) que indica que

son más difíciles de detectar las DCF tipo I. En general, los porcentajes de detección son más bajos en esta serie, especialmente en las DCF tipo II. En cuanto a la RM de 3T, los resultados tampoco muestran diferencias significativas en el test de Pearson ($p=0.314$) aunque se observa una tendencia a la mejor detección de DCF tipo II. Sin embargo, si se consideran las DCF tipo II grandes, el porcentaje de detección en 3T es del 100%, claramente superior al porcentaje de detección de las DCF tipo I (66%).

En el meta-análisis de Lerner, que revisa las series más importantes entre el año 2000 y 2008 (Lerner et al., 2009), se calcula un porcentaje de detección medio del 64% en DCF sin tener en cuenta el tipo. En ese mismo trabajo, realiza otro meta-análisis en 313 casos (174 DCF tipo I y 139 tipo II) atendiendo al tipo de DCF y presenta porcentajes de detección del 63% en DCF tipo I y del 85% en DCF tipo II, aunque con mucha variabilidad: 37-83% en DCF tipo I y 67-100% en DCF tipo II. A pesar de esta variabilidad, las diferencias son significativas ($p<0.001$), aunque no se explica en la metodología si la estadística se realizó exclusivamente con las medias o se tuvo en cuenta esa variabilidad. En nuestra serie, los porcentajes de detección en 3T de DCF tipo I y II varían (66% en tipo I y 83% en tipo II) pero las diferencias no son significativas, seguramente debido al menor número de casos.

En cuanto a los resultados en 1,5T, ya se comentó previamente que el hecho de tratarse de casos realizados en diferentes centros no especializados en epilepsia puede haber tenido influencia en la sensibilidad. Por otro lado, como también se comentó previamente, esta serie presenta un alto porcentaje de lesiones pequeñas (seguramente por menor sesgo de selección quirúrgica debido a la gran sensibilidad de la fusión PET-RM) y este es un factor que puede jugar un papel importante en los resultados (menor diferencia en la detección de DCF tipo I y II comparando con la literatura). Un alto porcentaje de DFC tipo II pequeñas en esta serie explicaría también la baja sensibilidad en RM en las DCF tipo II (que hace que el resultado se iguale con la DCF tipo I) y que el resultado en 3T (83%) no sea superior a la media calculada en el meta-análisis de Lerner en el año 2009 (85%). Esta baja sensibilidad en las DCF tipo II es un factor importante que contribuye a que las diferencias con las DCF tipo I no sean significativas en el test de Pearson. Otras series, con resultados más similares a los de ésta, se limitan a estudiar DCF tipo II, sin comparar con DCF tipo I. Por ejemplo, en la serie de Besson (Besson et al., 2008) -con un porcentaje de lesiones pequeñas similar al de esta serie- el porcentaje de detección es del 69%, más cercano al resultado de esta serie en 1,5T (52%) y claramente menor que la sensibilidad en 3T (83%). Recientemente, el grupo de Urbach ha publicado la mayor serie de DCF tipo II, con 91 casos operados (Wagner et al., 2011b), un número cercano a la suma de todas las series del meta-análisis de Lerner (139) y muestra un porcentaje de detección en RM del 65%. Aún más recientemente, Chassoux publica una serie de 62 DCF tipo II con un porcentaje de RM positiva del 60% (Chassoux et al., 2012). Estos datos sugieren que los resultados de series más antiguas, pueden ser diferentes debido a un sesgo de selección, que prioriza las DCF tipo II de mayor tamaño, que se detectan más fácilmente y por tanto se operan más frecuentemente. Por tanto, considerando series más recientes, el porcentaje de detección de DCF tipo II en 1,5T estaría más cercano al 60% que al

80%, y el porcentaje de detección de la RM de 3T sería claramente mayor (83%). No obstante, teniendo en cuenta toda esta variabilidad, es difícil comparar los resultados de 1,5T y 3T utilizando series de casos diferentes. Una comparación entre los mismos casos en 1,5T y 3T es más fiable, incluso asumiendo la limitación que representa el hecho de que las RM de 1,5T se realizaran en otros centros.

En resumen, aunque en esta serie existe la tendencia a una mayor sensibilidad en RM en las DCF tipo II, **no hay diferencias significativas en la detección de DCF tipo I y II tanto en 1.5T como en 3T, posiblemente debido a la presencia de DCF tipo II pequeñas.**

Detección en PET según tipo de DCF

Los resultados en PET muestran un porcentaje de detección superior en las DCF tipo I (81%) respecto a las DCF tipo II (55%) ($p=0.05$). El tamaño de las lesiones es determinante en la capacidad de detección del PET, ya que además de no disponer de una referencia anatómica (a menos que se fusione con CT o RM) tiene baja resolución espacial (Ricci et al., 1998). Las DCF tipo I suelen ser de mayor tamaño (Krsek et al., 2008) lo cual puede explicar la mejor detección de las DCF tipo I en PET en esta serie, en la misma línea que Salamon (Salamon et al., 2008). Contrariamente, en la RM, como ya se comentó, las DCF tipo I se detectan peor a pesar de su mayor tamaño, ya que las DCF tipo II suelen mostrar una semiología en RM más florida (Kim et al., 2000, Krsek et al., 2008). Por tanto, **el PET sin fusionar es más útil en las DCF tipo I**, porque su mayor tamaño hace más fácil su identificación en PET y por la relativa menor sensibilidad de la RM en las DCF tipo I respecto a las DCF tipo II (en las mismas condiciones de tamaño). **En las DCF tipo II el PET es menos útil cuando se realiza sin fusión**, ya que las DCF tipo II grandes (que se detectan en un 92% en PET) se verán ya en un alto porcentaje en la RM (en 3T se detecta el 100% de las DCF tipo II mayores de 2cm) y en las pequeñas la sensibilidad del PET sin fusión es muy baja (25%).

Efecto de la fusión PET-RM en las diferencias de detección según el tipo de DCF

Como se ha expuesto arriba, con el PET, las DCF tipo I se detectan mejor que las DCF tipo II (81% en DCF tipo I frente a 55% en tipo II) pero las diferencias desaparecen cuando se comparan DCF tipo I con las DCF tipo II seleccionando solamente lesiones mayores de 2 cm (80% en tipo I frente a 92% en tipo II). Es decir, para el PET el tamaño es un factor determinante, independientemente del tipo de DCF. Sin embargo, **en la fusión PET-RM todas las lesiones pequeñas fueron detectadas, y el porcentaje de detección entre ambos tipos de DCF no mostró diferencias significativas.**

Teniendo en cuenta que las lesiones grandes son frecuentemente detectadas en el PET, **la fusión PET-RM influye más en la detección de DCF tipo II, ya que elimina la dependencia del tamaño.** Este hallazgo contrasta con la tesis de Salamon y colaboradores (2008), que indica que la fusión PET-RM es más útil en las DCF tipo I que en las DCF tipo II. Probablemente este desacuerdo puede atribuirse a los

diferentes resultados en la sensibilidad de la RM en las DCF tipo II. En la serie de Salamon todas las DCF tipo II se detectaron con RM, por lo que se beneficiarían menos de la fusión PET-RM, mientras que en nuestra serie la sensibilidad es más baja, incluso en 3T. Quizá en la serie de Salamon las lesiones eran más grandes (aunque no disponemos de este dato) o bien se incluyeron como positivos los casos dudosos en los que la fusión PET-RM mostró alteraciones, tal como ocurre en la segunda lectura de la RM en esta serie (ya que hemos considerado negativos los casos con lesiones dudosas en la primera lectura). Salamon y colaboradores (2008) analizaron directamente la fusión PET-RM, comparando el resultado con los hallazgos en RM, sin tener en cuenta que muchas de las DCF tipo I se ven ya en el PET aislado, por lo que no se beneficiarían tanto de la fusión en lo que se refiere a la detectabilidad. En el trabajo de Chassoux y colaboradores (2010), centrado en DCF tipo II, en el que -igual que en nuestra serie- también se consideraron negativos los casos dudosos, quedó patente la utilidad de la fusión PET-RM en las DCF tipo II. Por otro lado, en nuestra serie, la sensibilidad del PET aislado en la DCF tipo I es alta, a pesar de una RM negativa (lo que haría menos útil la fusión PET-RM) mientras que el PET aislado siempre fue negativo en las DCF tipo II con RM negativa. Los resultados en este trabajo indican que, **en términos de detectabilidad, la fusión PET-RM es más útil en las DCF tipo II, especialmente en las pequeñas, en las que puede haber RM negativa y PET negativo, mientras que con la fusión PET-RM se detectan en su totalidad.**

En la fusión PET-RM las diferencias en la sensibilidad desaparecen debido, precisamente, a que se supera la dificultad que representan las lesiones pequeñas en el PET, al estar corregido con la RM. La referencia anatómica es muy importante, ya que permite detectar alteraciones del metabolismo que no se pueden definir sin ella, sobre todo en lesiones pequeñas de localización profunda, como las DCF-FS. En estos casos, un hipometabolismo localizado en el fondo de un surco profundo, sería tomado por una zona de sustancia blanca normal e interpretado como estudio negativo en el PET, mientras que en la fusión con RM quedaría patente que la localización del hipometabolismo está en la corteza y por tanto es significativo. Pero además, la observación exhaustiva de zonas con lesiones dudosas o poco específicas en la RM, puede dar lugar a una mejor detección y tipificación de las lesiones tanto en RM como en PET, aumentando la eficiencia de ambas. De esta forma, el cambio más radical se produce en las DCF tipo II menores de 2 cm, en las que la sensibilidad asciende desde el 25% del PET aislado hasta el 100% en la fusión PET-RM, mientras que en las DCF tipo II mayores de 2 cm solo lo hace del 92% al 100%.

En resumen, en nuestra serie, **las diferencias en porcentaje de detección entre DCF tipo I y tipo II desaparecen cuando se hace la fusión PET-RM ya que esta técnica aporta referencias anatómicas al PET y dirige la atención de la RM hacia las zonas con alteración metabólica (y ocasionalmente también dirige la atención del PET hacia zonas dudosas en RM), lo que mejora la eficacia de ambas.** Este es un dato importante, ya que la detección de una lesión estructural (Urbach et al., 2004) o funcional (Salamon et al., 2008) condiciona la decisión quirúrgica, por lo que una

evaluación prequirúrgica que sea capaz de detectar lesiones pequeñas, dará lugar a una serie quirúrgica con mayor número de lesiones pequeñas y viceversa (sesgo de selección, como ya se mencionó). Por ejemplo, en la serie de Urbach (Urbach et al., 2002), de 17 DCF tipo II, el porcentaje de displasias de fondo de surco es del 21%, mientras que en la nuestra es del 41% del grupo de DCF tipo II. Las lesiones que afectaban a más de un surco en la serie de Urbach, que con seguridad medirían más de 2 cm, eran al 18/24 (75%) un porcentaje muy superior al de esta serie (51%). Esta diferencia puede deberse a diferentes factores, pero es probable que lesiones de pequeño tamaño, en las que la RM fuera negativa, no llegaran a operarse. Una serie con un sesgo de selección hacia DCF tipo II grandes dará lugar a porcentajes altos de detección en RM y PET, lo contrario que cuando abundan las lesiones pequeñas. De esta manera, es precisamente la alta sensibilidad de la fusión PET-RM la que, al aumentar las resecciones de lesiones pequeñas, “provocaría” una disminución relativa de la sensibilidad del PET y RM aislados tal como se observa en esta serie al corregir el sesgo.

Mejor Combinación de Técnicas

La sensibilidad de la RM de 1,5T es menor que la del PET (50% vs 66%). Cuando se considera el grupo de casos con RM negativa de 1,5T (26/50) se observan 14 casos con PET positivo (el 53%). Es decir, si se utilizara el sistema convencional, en el que se realizaría un PET a los pacientes con RM inicialmente negativa, el PET sumado a la RM tendría un porcentaje de detección del 80%. En el caso de la RM de 3T, la sensibilidad del PET no fue mayor pero de los 12 casos con RM de 3T negativa, 6 presentaron un PET positivo (un 50%), y la sensibilidad cobinada aumenta del 76% de la RM de 3T al 88%, un porcentaje solo ligeramente superior a la combinación de PET con RM de 1,5T. Esto tiene una doble lectura: **la combinación de RM con PET ofrece un resultado similar para la RM de 1,5T y 3T, pero utilizando RM de 3T se evitarían estudios con PET para detectar DCF, disminuyendo costes y, sobre todo, dosis de radiación, lo cual es especialmente importante en la población pediátrica.**

En la serie de 48 casos de Kim (Kim et al., 2011) la sensibilidad de la RM era del 62% y la del PET del 83%. En 36 casos se había realizado RM y PET, y, en este grupo, el 31% los casos con RM negativa tenían PET positivo y la sensibilidad combinada de RM y PET fue del 81%. En la serie de Chassoux (Chassoux et al., 2010), que analiza 23 casos con DCF tipo II y RM negativa, el PET fue positivo en el 78%, un porcentaje muy alto en relación a nuestra serie, y también más alto que el de la serie de Kim. Como ya se comentó, en aquella serie (con un porcentaje alto de RM negativa, a pesar de que se trataba exclusivamente de DCF tipo II) el reclutamiento se llevó a cabo a lo largo de 10 años, y, por tanto, cabe esperar que la calidad de la imagen fue más baja que actualmente, lo que ayuda a explicar la gran proporción de casos con RM negativa y PET positivo. De todos modos, tanto nuestros resultados como los comentados confirman un hecho reconocido en la rutina clínica: ante una RM de 1,5T negativa, la realización de un PET aumenta significativamente la sensibilidad en las DCF. También se demuestra la importancia de la calidad de imagen, con resultados que mejoran en 3T.

Fusión PET-RM

La fusión PET-RM fue el test con mayor sensibilidad de la serie (98%), incluyendo casos inicialmente negativos en RM pero con PET positivo o viceversa (figura 52) y algunos casos en los que las dos técnicas eran negativas pero en la fusión resultaron positivas, como ocurrió con algunas DCF-FS (ver más adelante).

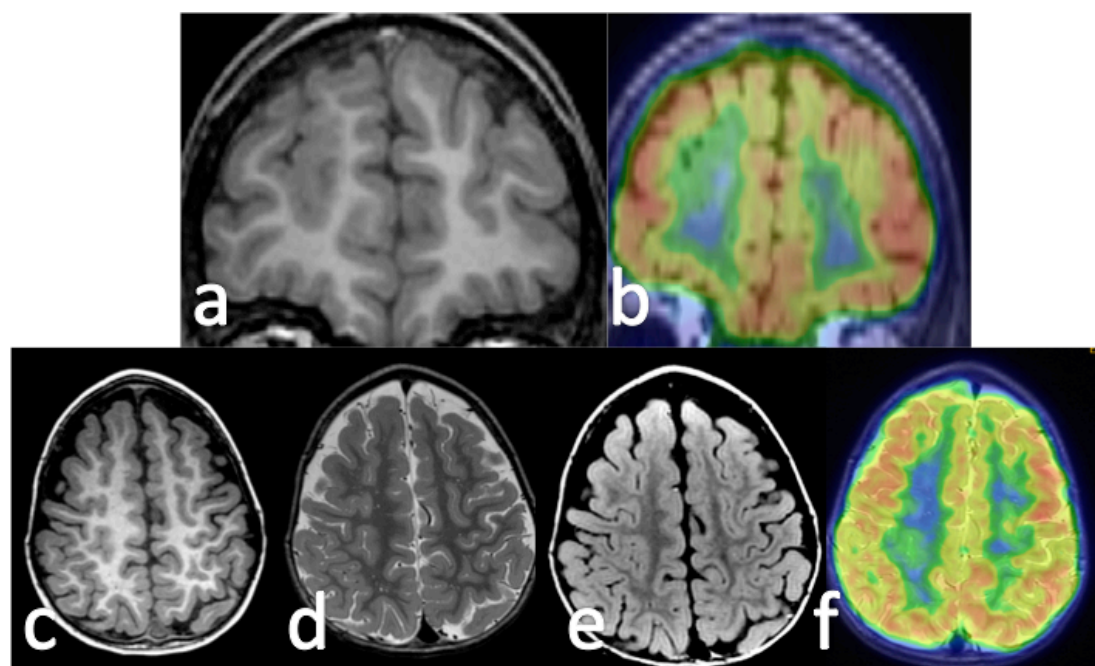


Figura 52. En la fila superior se observa displasia cortical focal frontal derecha evidente en el estudio estructural, en el que el PET aislado resultó negativo. La fusión PET-RM (b) muestra que el hipometabolismo es de localización profunda, lo que lleva a interpretarse como sustancia blanca normal en el PET aislado. En la fila inferior se observa un caso interpretado inicialmente como RM normal. La fusión PET-RM (f) muestra hipometabolismo en el fondo de un surco profundo parietal derecho. En la revisión de la RM se valoró esa región como borrosidad del margen cortical en las secuencias T1 (c), T2 (d) y FLAIR (e) con discreto engrosamiento cortical.

Además, cuando se compara la sensibilidad de la combinación de RM y PET (RM+PET) con la fusión PET-RM, los resultados son siempre mejores con la fusión, pasando, en el caso de la RM de 1,5T+PET del 80% al 98% ($p<0.0001$) y en el caso de la RM de 3T+PET del 88% al 98% ($p=0.06$).

Nuestros resultados son coincidentes con los dos trabajos de referencia (Salamon et al., 2008) (Chassoux et al., 2010) y confirman que se trata de una técnica con gran valor en el estudio de las DCF, aunque habrá que sentar las indicaciones clínicas mediante trabajos futuros. La eficiencia de la fusión PET-RM es mayor que la del SPECT ictal (SISCOM) en los casos de epilepsia extratemporal, que ronda el 80% de sensibilidad (Hwang SI, 2001) (von Oertzen et al., 2011) y, además, desde el punto de vista técnico y logístico es mucho más accesible, por lo que es probable que en el futuro muchas de las indicaciones de SPECT ictal o SISCOM pasen a ser indicaciones

de PET-RM. Los resultados demuestran que, **en pacientes pediátricos con crisis focales refractarias, ante una RM negativa o dudosa estaría indicado realizar un PET, y en este caso, es muy conveniente que el PET no sea analizado de manera aislada, sino fusionado con la RM.**

Efecto la fusión PET-RM en la RM de 3T. Implicaciones clínicas

La sensibilidad de la fusión PET-RM fue muy similar a la segunda lectura de la RM de 3T (96%) sin que se observen diferencias significativas en el test de McNemar. Hay que tener en cuenta que la segunda lectura de la RM de 3T se realizó una vez conocido el resultado de la fusión PET-RM, pero lo que demuestran estos resultados es que un porcentaje significativo de casos ya mostraban alguna alteración estructural, aunque demasiado sutil para darle valor de forma aislada. Esto es muy interesante, ya que subraya la **importancia de la máxima calidad de la imagen y es probable que en el futuro, con técnicas mejoradas y mayor experiencia en la interpretación de estos hallazgos sutiles, estas lesiones pasen de ser dudosas a ser consideradas positivas, de la misma manera que ocurrió con el protocolo de epilepsia en 1,5T frente a la RM convencional.** Hubiera sido interesante poder analizar el valor de la fusión PET-RM utilizando los datos de la RM de 1,5T, pero al tratarse de estudios realizados en otros centros y carecer de imágenes digitalizadas no fue técnicamente factible, por lo que no está tan clara la actitud ante un paciente pediátrico con RM de 1,5T negativa, ya que surge la posibilidad de realizar una RM de 3T y/o un PET. Los trabajos de referencia (Salamon et al., 2008) (Chassoux et al., 2010) se realizaron con RM de 1,5T y los resultados fueron similares a los nuestros, por lo que la realización de un PET para fusionar con la RM de 1,5T podría ser una buena opción. No obstante, la gran sensibilidad de la RM de 3T en segunda lectura indica que el análisis conjunto de la RM de 3T fusionada con el PET ofrece información muy útil, por una parte para confirmar que la zona de alteración metabólica coincide con una alteración estructural (lo que haría que el caso pasara de ser “no lesional” a “lesional”, con diferentes matices en el diagnóstico y tratamiento) y también por razones de tipificación y extensión de la lesión, que serán discutidas más adelante, pero que pueden influir en el manejo del paciente. Por estas razones, y dado que la mayor parte de los pacientes pediátricos necesitan sedación, lo ideal sería realizar una RM de 3T y un PET en el mismo procedimiento, obteniéndose la mayor información con una sola sedación. Por tanto, **si es factible, en los pacientes pediátricos con crisis refractarias y RM de 1,5T negativa, sería recomendable realizar una RM de 3T y un PET en el mismo procedimiento y fusionar ambas técnicas para un análisis exhaustivo.**

TIPIFICACIÓN DE LAS DCF EN RM 3T Y PET-RM

Antecedentes y Estado Actual

Debido a la especificidad de la historia relativa a la tipificación de las DCF y a su interés para la discusión de los hallazgos de nuestro trabajo, aportamos aquí este subcapítulo introductorio para facilitar al lector el contexto y la lectura de la discusión que sigue.

Taylor publicó 10 casos de DCF (Taylor et al., 1971), en los que describió los hallazgos histológicos y alteraciones macroscópicas en algún caso: circunvolución “expandida” con margen cortical mal definido (figura 53).



Figura 53. Imágenes de preparaciones tomadas del trabajo de Taylor y colaboradores (1971). En **a** se muestra una circunvolución normal. En **b** se muestra una DCF con células balonadas (tipo II) y se describe como expansión de la circunvolución con margen cortical mal definido.

Se trataba de resecciones en bloque, por lo que se pudo obtener un estudio macroscópico y, como puede verse en la figura 53, el engrosamiento cortical no es el hallazgo dominante, aunque existe discreta expansión de la circunvolución, sino que se observa pérdida de la definición del margen cortical, así como alteración en la sustancia blanca.

A partir de la descripción de Taylor y colaboradores en 1971, los estudios de imagen se realizaban con CT (figura 54) y los hallazgos se limitaban a detectar calcificaciones (Lee and Gawler, 1978).



Figura 54. Imagen tomada de Lee y Gawler (1978) mostrando esclerosis tuberosa en CT con algunas calcificaciones corticales y periventriculares.

En los años 80, los primeros estudios con RM de baja resolución y secuencias Spin Eco, describían en la esclerosis tuberosa alteraciones corticales, con expansión de

circunvoluciones y alteración de señal que se extendía a la sustancia blanca profunda (Nixon et al., 1989), pero en lesiones de gran tamaño (figura 55).

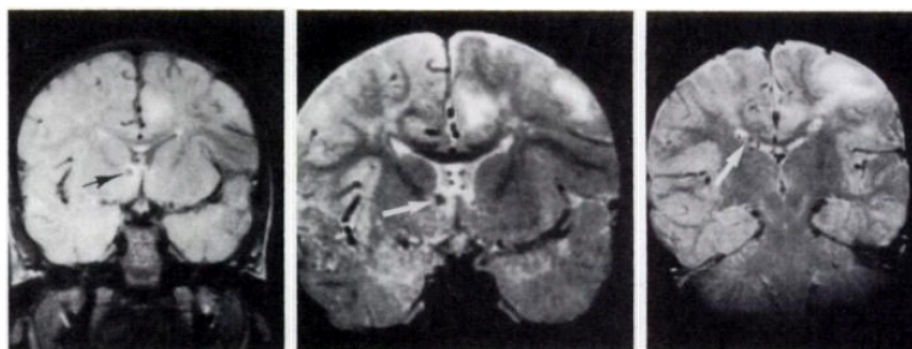


Figura 55. Imagen de RM en esclerosis tuberosa tomada de Nixon y colaboradores (1989) mostrando mostrando lesiones corticales hiperintensas en T2 y otras periventriculares hipointensas.

Las publicaciones más relevantes comienzan en los años 90. En el año 1991, Palmini y colaboradores publicaron 30 casos de lo que entonces se denominaban “alteraciones focales de la migración neuronal”, todos estudiados con CT y 13 de ellos con RM (3 casos en 0,5T y 10 casos con 1,5T) (Palmini et al., 1991). Definieron la AP estas lesiones como focos de “desorganización cortical, con disposición columnar y laminar aberrantes” basándose en trabajos previos (Barth, 1987). Su referencia en neuroimagen fue el trabajo de Barkovich y colaboradores, que en esa época, en su revisión sobre alteraciones de la migración, mencionaban el complejo agiria/paquigiria, la polimicrogiria, la megalencefalia y las heterotopias (Barkovich et al., 1988), todos ellos caracterizados por un aumento en el grosor de la corteza visible en RM, pero sin mencionar expresamente la displasia cortical focal. Palmini y colaboradores (1991) describieron las DCF en 8 de las 13 RM de forma similar a la descripción de Taylor: circunvolución expandida con margen cortical anormal y en tres casos mencionaron una alteración de señal en la sustancia blanca yuxtacortical. No obstante, algunos de los casos eran polimicrogiras o heterotopias, por lo que concluyeron que con RM no es posible diferenciar entre DCF y esas entidades (figura 56). Palmini y colaboradores (1991) también mencionaron que no había diferencias entre la DCF y las lesiones de esclerosis tuberosa en los estudios de imagen.

En 1994, Kuzniecky revisó los hallazgos en RM en las MDC (Kuzniecky, 1994) y reprodujo una clasificación de Van der Knapp y Valk (1988) en función del momento en el que se originan. Mencionó la inducción, la proliferación (donde localiza los *tubers* de la esclerosis tuberosa) y la migración, donde sitúa las DCF. En esta época, era aceptada la acepción “alteraciones de la migración” a la mayoría de las MDC, incluyendo las DCF. En su trabajo, indicó que las DCF son las más frecuentes en pacientes con epilepsia refractaria y reconoció que desde la descripción inicial de Taylor, las alteraciones en AP abarcan un espectro más amplio, desde una leve alteración cortical sin neuronas gigantes hasta una grave dislaminación con grandes células displásicas y gliosis, por lo que planteó una clasificación histológica con DCF

tipo I y II dependiendo de la gravedad de la alteración de la laminación cortical y de la presencia de células displásicas (figura 57).

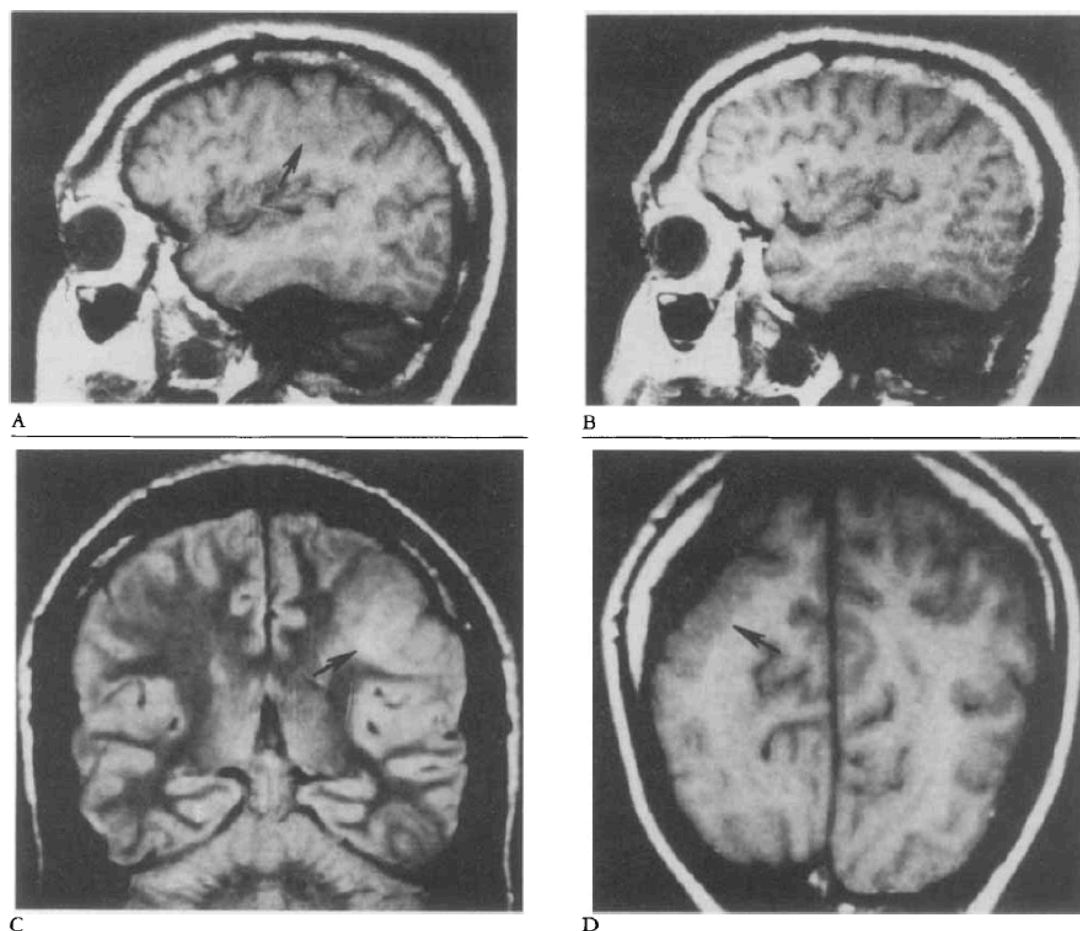


Figura 56. Ejemplos de “alteraciones de la migración neuronal” en el artículo de Palmini y colaboradores de 1991. No se distingue entre DCF y polimicrogiria. La imagen señalada con la flecha en **A** corresponde a una lesión descrita como engrosamiento cortical y alteración del patrón giral y la imagen **B** al hemisferio normal. La imagen señalada en **C** se describe como alteración de señal subcortical con engrosamiento cortical. La imagen en **D** se describe como engrosamiento cortical y aumento de circunvoluciones.

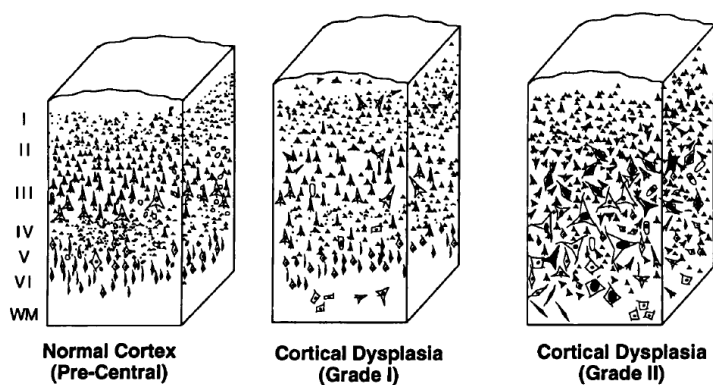


Figura 57. Esquema de las alteraciones en la arquitectura cortical del trabajo de Kuzniecky en 1994.

Sin embargo, en el esquema donde Kuzniecky (1994) describe los distintos grados de afectación histológica, no se indica que exista un claro engrosamiento de la corteza, sino una alteración de su estructura así como una pérdida de precisión en el margen con la sustancia blanca.

En la misma época, Kuzniecki publicó resultados de RM con una sensibilidad del 23% (Kuzniecky et al., 1993) y mencionó que son más frecuentes en la región central, proponiendo que al ser una región más sensible a la isquemia podría explicarse la mayor frecuencia en esta localización, de forma similar a la polimicrogiria y esquizencefalia. En cuanto a la descripción en RM, mencionó la expansión giral, con mala diferenciación del margen cortical y ampliación del surco. No mencionó expresamente la alteración de señal yuxtacortical, a pesar de que algunas lesiones eran grandes (figura 58) ya que empleó sobre todo secuencias T1. En otra publicación, el mismo grupo se refirió a las DCF temporales por primera vez como menos frecuentes (Kuzniecky et al., 1991); las describieron de forma similar, con expansión y borrosidad cortical, si bien indicando que solo se detectan con RM las formas graves.

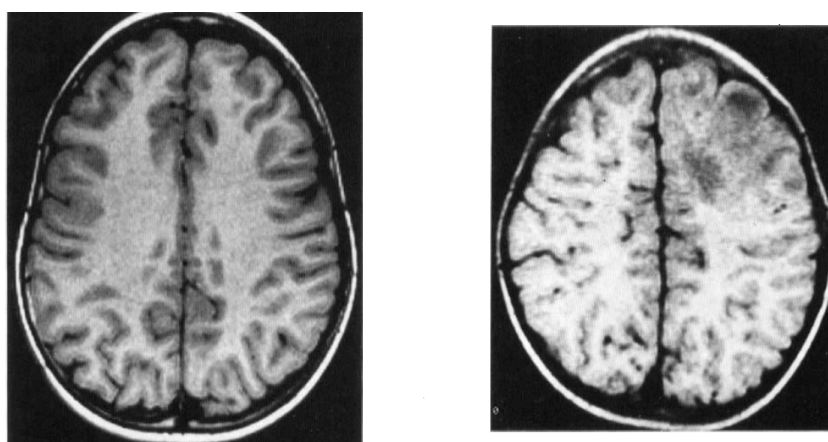


Figura 58. Ejemplos de DCF en el trabajo de Kuzniecky y colaboradores en 1993

En 1995 el grupo de UCLA publicó la primera clasificación basada en datos histológicos con una forma leve y otra grave (Mischel et al., 1995). Al año siguiente Barkovich (Barkovich and Kuzniecky, 1996) propuso tres posibles patrones en RM: macrogiro (aumento de tamaño con borrosidad), disgiria (patrón giral irregular con macro/microgiria) y displasia transcortical (*transmantle dysplasia*) en la que el hallazgo dominante, por primera vez, es la alteración de señal en sustancia blanca, que se dirige a la pared ventricular en forma de embudo. En este trabajo, insiste en la necesidad, que ya había mencionado previamente (Barkovich et al., 1995), de utilizar secuencias 3D-T1. Mientras tanto, las publicaciones, aunque de alguna manera admitieron el engrosamiento cortical como parte de la “macrogiria”, dan más importancia a la borrosidad del margen cortical, la alteración del patrón giral y la alteración de señal en sustancia blanca adyacente.

En resumen, los primeros estudios de RM, con baja resolución y escaso contraste, definen la DCF como una expansión de la circunvolución, con margen cortical mal definido y alteración de señal, que puede extenderse a la sustancia blanca profunda.

En la primera clasificación de Barkovich se dió gran importancia a los aspectos genéticos y a la imagen (Barkovich et al., 1996). Esta clasificación dividía las DCF en aquéllas que presentan células balonadas (clasificadas como alteración en la proliferación) y las que no (clasificadas como alteraciones de la organización), siguiendo en parte el criterio de uno de los coautores (Kuzniecky, 1994) que planteaba dos tipos de DCF según el grado de alteración histológica. Sin embargo, en ese momento no se plantearon aún diferencias semiológicas entre ambos tipos de displasia.

Uno de los trabajos de referencia de la segunda mitad de los años 90 es el de Yagishita (Yagishita et al., 1997) donde revisaron 14 casos con RM y AP. En la descripción de los hallazgos refirieron como más característica la borrosidad del margen cortical y la alteración de señal yuxtacortical que identificaron claramente como sustancia blanca en las tinciones de mielina; plantearon que probablemente la alteración de señal era debida a la presencia de células anormales, desmielinización y gliosis. Mencionaron que la borrosidad del margen cortical es muy útil para diferenciar las DCF de la polimicrogiria. E insistieron en que con RM no es posible diferenciar entre sustancia gris y sustancia blanca en el seno de una DCF, pero en la tinción de Klüver-Barrera identificaron claramente la sustancia blanca como la parte fundamental que provoca borrosidad del margen cortical y alteración de señal yuxtacortical, lo que daría la apariencia de engrosamiento cortical en la RM (figura 59).

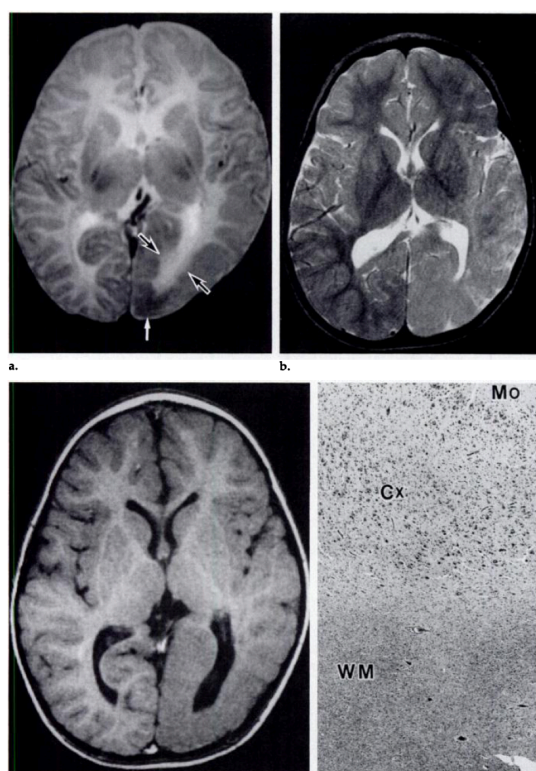


Figura 59. Ejemplo de engrosamiento cortical aparente en RM formada por la sumación de la sustancia blanca yuxtacortical anómala, con señal similar a la corteza. En la imagen **a** se observa discreto engrosamiento cortical con patrón polimicrogírico en lóbulo occipital izquierdo. En las imágenes **b** y **c**, adquiridas después de finalizar la desmielinización, parece haber aumentado el engrosamiento cortical. La tinción de Klüver-Barrera demuestra que se trata en parte de sustancia blanca. Tomado de Yagishita et al., 1997.

En este mismo sentido, Sankar (Sankar et al., 1995) describió tres casos de dislaminación cortical en los que se realizó RM en los 3 primeros meses de vida, con secuencias T2. En aquel momento no observaron engrosamiento cortical, pero al progresar la maduración, en los controles de RM una vez completada la mielinización en RM, desapareció el margen cortical (por lo que la apariencia era de un cierto engrosamiento cortical) y apareció una alteración sutil en la señal de la sustancia blanca (figura 60).

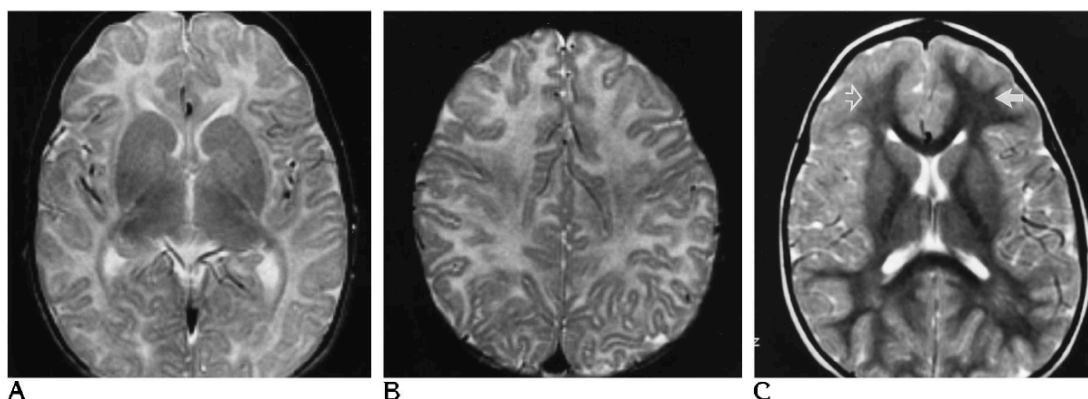


Figura 60. Ejemplo de DCF a los 2 meses de vida (imágenes **A** y **B**), donde no se observa engrosamiento aparente de la corteza, y control a los 3 años (**C**), que muestra borrosidad del margen cortical con ligera apariencia de engrosamiento cortical en región frontal derecha. Tomado de Sandar et al., 1995.

Esta evolución en la detección e interpretación de los signos en RM indica que **al mejorar la calidad de imagen**, sobre todo en T2 (pero sin disponer aún de secuencias 3D-T1), **se comenzó a dar más importancia a la alteración de señal en sustancia blanca** tanto como signo diagnóstico como por dar apariencia de engrosamiento cortical.

Desde finales de los años 90, **cuando se utilizó de forma masiva la secuencia 3D-T1** con reconstrucción multiplanar, que permite imágenes en T1 de alta resolución y contraste entre sustancia gris y blanca, **el hallazgo de engrosamiento cortical (ENGR) como signo típico de DCF se generaliza** y se tiende a estudiar la morfología de la corteza cerebral fundamentalmente con esta secuencia, utilizando las secuencias T2 y FLAIR para detectar alteraciones de señal, especialmente en la sustancia blanca.

En el año 1998, Chan revisó 8 casos con RM y AP (Chan et al., 1998) y asumió el ENGR como parte de la borrosidad del margen cortical (BORR) describiendo “engrosamiento del margen cortical” de forma similar a Lee que describió circunvoluciones aumentadas con borrosidad del margen cortical y alteración de señal en la sustancia blanca adyacente (Lee et al., 1998). No obstante, la apariencia de circunvolución engrosada se considera un signo importante en el diagnóstico diferencial entre DCF y glioma (Bronen et al., 1997b).

En 1999, Bastos y colaboradores mencionaron la utilidad de la reconstrucción curva en lesiones sutiles (Bastos et al., 1999). Sostuvieron que el diagnóstico de DCF se hace con ENGR y BORR, que se pueden acompañar de disgiria y de alteración de señal en sustancia blanca/transcortical en una combinación variable, con un gradiente desde lesiones evidentes a zonas con discreta BORR y ENGR que suelen pasar desapercibidas en las RM sin reconstrucción curva. La mayoría de los casos de esta serie, que tenía RM previas negativas, presentó solamente BORR sin ENGR ni disgiria y en las figuras son DCF pequeñas, la mayoría de DCF-FS.

En el año 2000, Bronen comenzó a considerar el ENGR, junto con la BORR del margen cortical y la alteración de señal yuxtacortical (HYC) como los signos cardinales de las DCF (Bronen et al., 2000). En el año 2001 Woo y colaboradores consideraron el ENGR como criterio diagnóstico (Woo et al., 2001), así como Lee y colaboradores (Lee et al., 2001) que estudiaron 23 casos con AP en los que la RM fue positiva en 14; no obstante, el ENGR sólo lo detectaron en 6 de los 14 casos y la HYC (en T2) en 2 casos. Lee y colaboradores encontraron también patrones destructivos (6 casos) pues mezclaron DCF tipo I y II de la clasificación de Palmiini et al (2004).

Matsuda y colaboradores, en el 2001, realizaron uno de los trabajos más importantes de la época, estudiando 47 casos en los que emplearon secuencias FLAIR (Matsuda et al., 2001). En 34 casos encontraron circunvoluciones anormales, 18 con aspecto paquigírico (macrogiro), 10 polimicrogírico y 6 mixtos. La alteración de señal fue muy frecuente (90%), afectando tanto a la sustancia blanca como al margen cortical. De las alteraciones de señal, destacaron algunos patrones que denominaron “peculiares”, uno de ellos es la hiperseñal marcada en T2 con hiposeñal en T1 en sustancia blanca yuxtacortical, otro la alteración transcortical y otro, una alteración difusa de la señal, afectando tanto a sustancia blanca como a sustancia gris. Atribuyeron la alteración de señal en sustancia blanca a la presencia de células anormales, desmielinización, gliosis y cambios necróticos. Matsuda y colaboradores utilizaron la clasificación de Palmiini de 2004 e incluyeron todos los tipos de DCF.

En el año 2002 se publicó el trabajo de Urbach sobre 22 DCF con células balonadas (Urbach et al., 2002) considerándolas una entidad clínico-patológica específica **y reafirmando la HYC en FLAIR, presente en todos los casos, y especialmente la alteración transcortical (TMT), como un signo específico de esta entidad.** Posteriormente, en 2003, el artículo de Colombo (Colombo et al., 2003) mencionó el ENGR como parte de la tríada diagnóstica de DCF, específicamente del tipo Taylor **y describió el grupo de DCF “No Taylor” con semiología diferente, caracterizada por atrofia y alteración sutil de la señal de la sustancia blanca (HST),** más frecuente en el lóbulo temporal y frecuentemente asociada a ETM. Finalmente en el año 2004, la clasificación de Palmiini en tipos I y II (que correspondería al tipo “Taylor” y “no Taylor”) se establece como la más aceptada (Palmiini et al., 2004). **La diferenciación en dos tipos de DCF con semiología característica en RM se consolidó** con trabajos como el de Krsek (Krsek et al., 2008), aunque siempre se

admite un solapamiento significativo entre ambos tipos en cuanto a las características de imagen.

A pesar de que el ENGR se ha llegado a considerar uno de los principales signos de DCF, no es un hallazgo llamativo en la AP y **con la aplicación de secuencias T2 de alta resolución y secuencias 3D-FLAIR se ha cuestionado la definición de ENGR en la RM** (Colombo N, 2009) y se recomienda no considerar únicamente las secuencias T1 para definir ENGR en RM sino al menos dos secuencias, acuñándose el término de “pseudoengrosamiento cortical”, que respondería a que la alteración de señal yuxtacortical, en la secuencia T1 tiene una señal muy similar a la corteza.

Por otro lado, **las DCF tipo I se han venido considerando como un grupo heterogéneo, frecuentemente asociadas a otras lesiones**, especialmente a ETM por lo que surgieron dudas acerca de si las DCF tipo I aisladas podrían constituir un grupo diferente. Uno de los trabajos que planteó esta cuestión es el de Tassi en 2010 estudiando 215 casos con diagnóstico AP de DCF tipo I y encontrando que las DCF aisladas se observan en el 31% de los casos y se corresponden con lesiones que frecuentemente presentan RM negativa, localización frontal o multilobar y peor pronóstico postquirúrgico (46% clase I de Engels) (Tassi et al., 2010).

La semiología en RM de los diferentes tipos de DCF se ha replanteado recientemente, a partir de la nueva clasificación de la ILAE, que añade un nuevo tipo de DCF (la DCF tipo III), eliminando del grupo de DCF tipo I las que asocian otras lesiones (Blumcke et al., 2011). Hasta este momento, al haberse considerado los tres tipos dentro de los tipos I y II, no se observaban signos específicos de los tipos I y II, salvo para el TMT, que es específico de DCF tipo II (Kim et al., 2012).

En resumen, los signos de DCF están bien definidos en las DCF tipo II, aunque el ENGR en RM se ha cuestionado y se recomienda una valoración más detallada. La HYC ha ganado importancia, sobre todo con la utilización de nuevas secuencias como la 3D-FLAIR. Sin embargo, la semiología de las DCF tipo I no está claramente definida, pues en ese grupo eran muy frecuentes los casos de DCF tipo III y no hay aún estudios centrados sobre DCF tipo I y tipo III, salvo el de Kim y colaboradores (2012). Por tanto, la tipificación de las DCF es actualmente un asunto abierto y probablemente al considerarse de forma separada el grupo de DCF tipo III existan algunos cambios en la semiología de las DCF tipo I.

En esta tesis, una particularidad importante de nuestra estrategia ha sido que la semiología en 3T de las DCF se basa, no solamente en la lectura inicial de las imágenes, sino en una segunda lectura tras realizar la fusión con PET. Esto ha permitido añadir algunos casos que inicialmente habían pasado desapercibidos o se habían considerado negativos para DCF por presentar hallazgos muy sutiles o poco específicos. Por otro lado, nuestro trabajo se ha centrado en DCF tipo I y II, excluyendo aquellos casos asociados a otras lesiones (DCF tipo III), sobre todo porque uno de los objetivos principales era comparar la sensibilidad de la RM de 1,5T y 3T en DCF y la coexistencia de otras lesiones añadiría un sesgo al estudio.

Pero además, dados los antecedentes expuestos, era interesante determinar si es posible diferenciar las DCF tipo I y II siguiendo la clasificación actual de la ILAE. Por último, hay que considerar que se trata de una serie con una alta sensibilidad, gracias al empleo de la fusión PET-RM, por lo que se han incluido lesiones muy pequeñas o sutiles que frecuentemente pasan desapercibidas, lo que puede producir algunos cambios en la semiología, como se comenta más adelante.

Validez de los Signos en RM

La validez de los signos se analizó calculando el valor Kappa. Todos los valores fueron considerados aceptables tanto en la comparación entre dos lectores como en el mismo lector, salvo el signo de disgiria, que presentó variabilidad interobservador (Kappa 0.6), por lo que se decidió no incluirlo en los cálculos estadísticos.

La falta de inclusión de la disgiria es una limitación de este estudio, ya que en la literatura se considera un signo importante, más frecuente en las DCF tipo II (Barkovich and Kuzniecky, 1996) (Bastos et al., 1999). El problema probablemente radica en la dificultad para establecer criterios claros que indiquen la existencia de disgiria. Los criterios que se emplean en la clínica para determinar si existe un patrón giral anómalo se basan en la valoración de la anchura y profundidad del surco, el tamaño y número de circunvoluciones y la posible asimetría respecto al otro hemisferio. En general, el diagnóstico de disgiria es subjetivo, ya que las circunvoluciones no presentan un patrón idéntico entre sujetos ni tampoco una simetría estricta entre hemisferios, por lo que en casos con una alteración menor, puede haber desacuerdo entre observadores. De hecho, la detección de pequeñas alteraciones en el patrón cortical se ha intentado mediante programas de análisis automático, tal como se ha expuesto en las generalidades, pero los resultados no muestran suficiente especificidad. El establecimiento de criterios más robustos será objetivo de futuros trabajos.

Frecuencia de los Signos en RM según Tipo de DCF

Frecuencia de signos en RM de 3T

	BORR	ENGR	HYC	HST	TMT	FDS	PET/RM
Global	82	48	40	34	22	24	42
DCF tipo I	62	38	5	52	0	0	80
DCF2 tipo II	96	55	65	21	38	62	13

Borrosidad (BORR)

La BORR del margen cortical es el signo que más frecuentemente se ha observado (82%), y está presente tanto en las DCF tipo I (62%) como tipo II (96%).

En un trabajo de referencia en semiología de las DCF tipo II muy reciente (Mellerio et al., 2012) se revisa la semiología de 71 casos desde el año 2000 al 2011 y se realiza un meta-análisis de las principales series, la más numerosa de las cuales es la

de Lerner, con 64 casos, que además es contemporánea (2000-2007) (Lerner et al., 2009). En ambas se observó la BORR con una frecuencia muy alta en las DCF tipo II (90% en la serie de Mellerio), a diferencia de otras series más antiguas, que presentan frecuencias en torno al 50-60%, salvo la serie de Urbach, que presenta una frecuencia del 81% (Urbach et al., 2004). La BORR del margen cortical es una característica presente también en las DCF tipo I (Colombo N, 2009) y mencionada en las primeras referencias. En la serie de Krsek (Krsek et al., 2008) la frecuencia es mayor en la DCF tipo II (29% en DCF tipo I vs 94% en DCF tipo II), aunque muestra una figura con los signos típicos de las DCF tipo I y II en la que hay dos casos de DCF tipo I con borrosidad del margen cortical (ver figura 61).

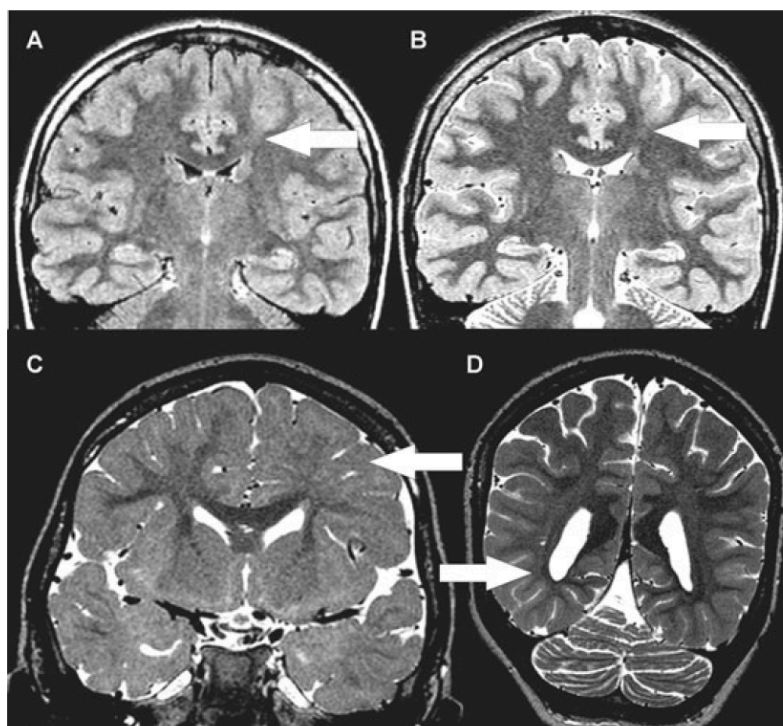


Figura 61. Ejemplos de DCF tipo I y II en el trabajo de Krsek et al (2008). En las figuras **A** y **B** se muestran los signos típicos de DCF tipo II, con HYC y TMT. En las imágenes **C** y **D** se muestran signos típicos de DCF tipo I, con HST en la sustancia blanca y BORR del margen cortical.

También hay que tener en cuenta que, en la serie de Krsek (2008), hay un alto porcentaje de DCF tipo I asociadas a otras lesiones (DCF tipo III), lo que podría influir en el resultado. Por otro lado, el mismo autor en un trabajo posterior sobre DCF tipo I presenta una frecuencia de BORR del 52% (Krsek et al., 2010), bastante similar a la de nuestra serie.

La BORR en las DCF tipo I es más sutil y menos frecuentemente visualizada en las secuencias T1, seguramente porque la presencia de células anormales en el margen cortical es mucho menor, tal como propone Colombo (Colombo N, 2009). **La importancia de la BORR no es precisamente su utilidad para diferenciar el tipo de**

DCF sino que, por su alta frecuencia y por tratarse de una característica muy específica de las DCF, **sirve para diferenciarlas de otras entidades**. La BORR casi siempre se encuentra asociada a otros signos de DCF, como ENGR o alteración de señal pero en nuestra serie **cuando se manifiesta de forma aislada pasa casi siempre desapercibida** (de la misma manera que ocurre en la serie de Bastos y colaboradores -1999- que proponen realizar reconstrucciones curvas para evitarlo), identificándose en la segunda lectura, dirigida por la fusión PET-RM .

Engrosamiento cortical (ENGR)

El ENGR es más frecuente en la DCF tipo II, aunque se encuentra también en la DCF tipo I: se observa en 8/28 (28%) de las DCF tipo I y en 19/29 (55%) de las DCF tipo II. **En todos los casos, donde se observa engrosamiento cortical se observa también borrosidad y ambos se ven en los dos tipos de DCF** por lo que pueden ser signos útiles para identificar una DCF (además ayudan al diagnóstico diferencial con otras entidades, especialmente los tumores -Bronen et al., 1997b)- pero no lo son para diferenciar entre DCF tipo I y II.

En nuestra serie, el ENGR se observa en general menos frecuentemente que en otras series, pero hay que tener en cuenta que los criterios para determinar la presencia de este signo en nuestro trabajo han sido más restrictivos, ya que se han seguido las directrices actuales que recomiendan no utilizar únicamente las secuencias T1 para informar del ENGR. El término “engrosamiento cortical” desde el punto de vista de la RM, se ha venido empleando fundamentalmente basándose en las secuencias T1. Sin embargo, el aspecto de una corteza “engrosada” en la imagen no se correlaciona, en muchos casos, con la anatomía patológica (Colombo et al., 2009) y puede ser debido, tanto a una auténtica corteza engrosada como a la alteración de la señal en la sustancia blanca yuxtacortical, que, si coincide con la señal de la corteza adyacente, daría un aspecto en la RM de corteza más gruesa (al ser indistinguible en RM la verdadera corteza y la sustancia blanca adyacente).

Otra causa de engrosamiento cortical es la polimicrogiria, ya que la fusión de pequeñas circunvoluciones da como resultado un engrosamiento cortical con borde ligeramente festoneado o lobulado (figura 62). La polimicrogiria es una alteración en la organización cortical, que se observa, si bien raramente, en la anatomía patológica de las DCF (Andres et al., 2005) y, desde el punto de vista embriológico, podría estar presente en las DCF tipo I, caracterizadas por una alteración en la organización cortical y también en las DCF tipo II, que, además de la alteración en la proliferación y emigración presentan alteraciones en la organización, con patrones macro o microgíricos.

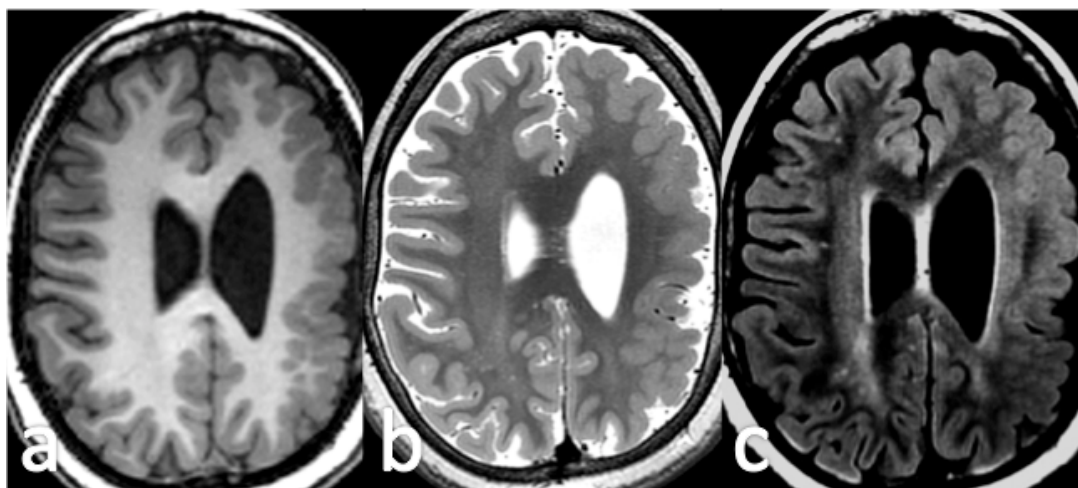


Figura 62. Polimicrogria. Cortes axiales con secuencias T1 (a), T2 (b) y FLAIR (c) que muestran engrosamiento de la corteza del hemisferio cerebral izquierdo, con señal isointensa con respecto a la corteza contralateral en todas las secuencias y borde ligeramente lobulado.

Aún hay otras alteraciones que pueden dar lugar a imágenes de engrosamiento cortical. La alteración focal de la sustancia blanca yuxtacortical es típica de las DCF tipo II y se asocia con diferentes eventos: desmielinización, gliosis y células anormales (Adamsbaum C, 1998). Esta alteración puede ser indistinguible de la corteza cerebral en las secuencias T1 (Colombo et al., 2009), por lo que le daría un aspecto de engrosamiento similar a la polimicrogria, aunque generalmente el borde es más borroso en la DCF. En los imanes de 1,5T no es posible obtener cortes de 1 mm en T2 con una señal suficiente para mantener la calidad necesaria, aunque con la llegada de secuencias 3D-T2 y 3D-FLAIR y los imanes de 3T, hoy es posible obtener cortes de 1 mm en T2 y FLAIR con buena calidad. De hecho, **en las imágenes de alta resolución en 3T, puede verse, frecuentemente, que el engrosamiento cortical en T1 corresponde, en muchos casos, con una alteración en la sustancia blanca**, que tiene una señal ligeramente diferente en T2 que la corteza (figura 63). A este patrón, que en las secuencias T1 simula engrosamiento, se le ha denominado “pseudoengrosamiento” (Colombo et al., 2009).

Por todo lo expuesto, debe considerarse que en los imanes de 1,5T, sobre todo si el patrón giral se analiza únicamente con secuencias T1, el ENGR puede corresponder a cualquiera de los dos patrones mencionados (engrosamiento “verdadero” o “pseudoengrosamiento”) y que **el “verdadero” engrosamiento cortical, tal como se observa en imanes de 3T con técnicas de alta resolución que incluyen secuencias T2 y FLAIR es menos frecuente de lo que se ha publicado.**

El ENGR en nuestra serie va asociado a BORR. **Cuando el ENGR y la BORR asocian hiperseñal en FLAIR en sustancia blanca yuxtacortical la combinación se considera un criterio diagnóstico muy fiable de DCF** (Colombo et al., 2003) (Colombo et al., 2009) (Krsek et al., 2009b) **y sugieren DCF tipo II.** La alteración de señal yuxtacortical en las secuencias T2 y FLAIR sería la clave para identificar la DCF tipo II

en una corteza “engrosada” en la secuencia T1. El empleo de secuencias 3D-FLAIR en 3T, permite detectar pequeñas lesiones yuxtacorticales no visibles con otras técnicas (figura 63).

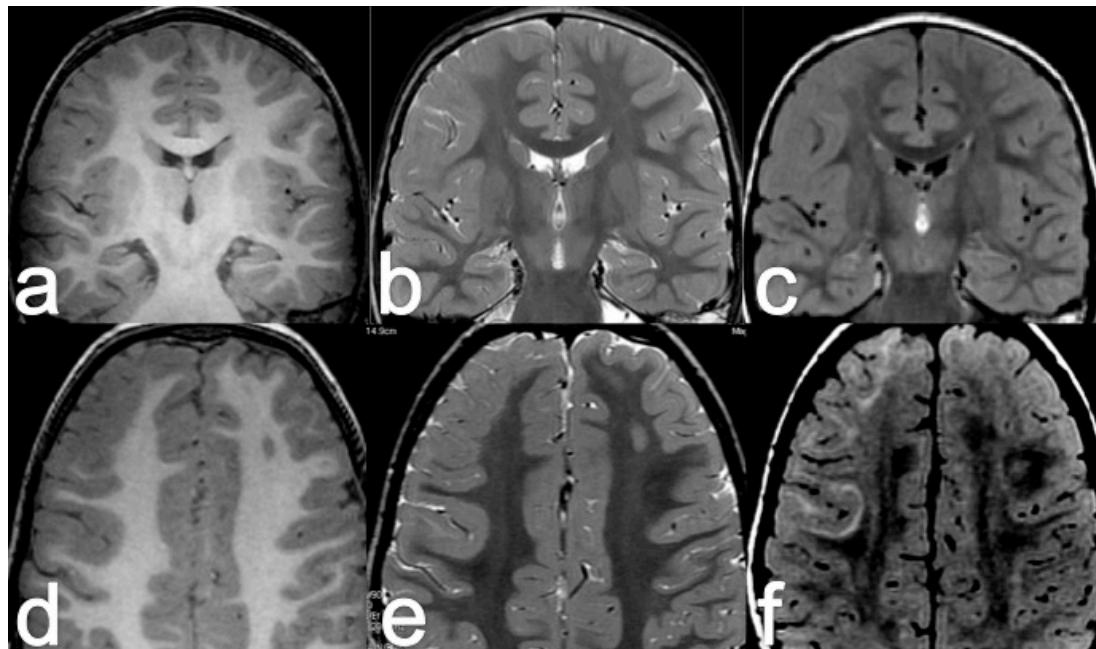


Figura 63. Engrosamiento cortical en una DCF extensa frontal derecha. Los cortes coronales realizados con el protocolo de epilepsia con secuencias T1 (a), T2 (b) y FLAIR (c) muestran engrosamiento cortical con discreta BORR y señal isointensa con la corteza contralateral en las tres secuencias. En la fila inferior el engrosamiento cortical es isointenso en las secuencia T1 (d), pero en los cortes axiales de 1 mm con secuencias T2 (e) y FLAIR (f) se observa, sobre todo en la secuencia FLAIR, una clara hiperintensidad yuxtacortical que contribuye en su mayor parte a la apariencia de ENGR en la secuencia T1 así como en las secuencias T2 y FLAIR realizadas con espesor de 3 mm (b y c).

Hiperseñal en sustancia blanca (HYC y HST)

En este trabajo se han considerado dos categorías de hiperseñal en sustancia blanca, la HYC y la HST, en base a que la HYC suele observarse más en DCF tipo II y la HST en las DCF tipo I (Colombo et al., 2003), por lo que era interesante diferenciarlos. Estos signos son por definición excluyentes: si existe una alteración de señal marcada, claramente superior a la de la corteza normal se considera que existe una HYC, independientemente de que puedan existir áreas de HST (aunque esta asociación es muy poco frecuente). Ahora bien, si se consideran como una sola categoría (“alteración de señal en sustancia blanca” tanto sutil como marcada), se observan en el 78% de los casos, es decir con una frecuencia similar a la BORR. Por tanto, puede decirse que **los signos más frecuentes de DCF son la BORR del margen cortical y la alteración de señal en la sustancia blanca.**

La HYC se observó en el 65% de las DCF tipo II y solamente en el 5% de las DCF tipo I. **La frecuencia de este signo en las DCF tipo II es mucho más baja de la publicada en**

las series más recientes (Lerner et al., 2009) (Mellerio et al., 2012) que muestran una frecuencia del 100% a pesar de que fueron realizados con RM de 1,5T. Lo primero que se debe tener en cuenta es que en esas series se considera positiva cualquier alteración de señal yuxtacortical, mientras que en nuestra serie la HYC debe cumplir unas condiciones más estrictas, ya que la señal debe ser claramente superior a la de la corteza cerebral. Si se suman la HYC y la HST, es decir cualquier alteración de señal en sustancia blanca (como en los trabajos mencionados), el porcentaje asciende hasta el 86%. Por otro lado, en las DCF-FS muy pequeñas hemos visto casos que solamente presentan BORR, sin alteración de señal, como puede verse en la figura 64, donde a pesar de obtenerse una imagen de la máxima resolución y contraste, no se observa alteración de señal significativa en la sustancia blanca.

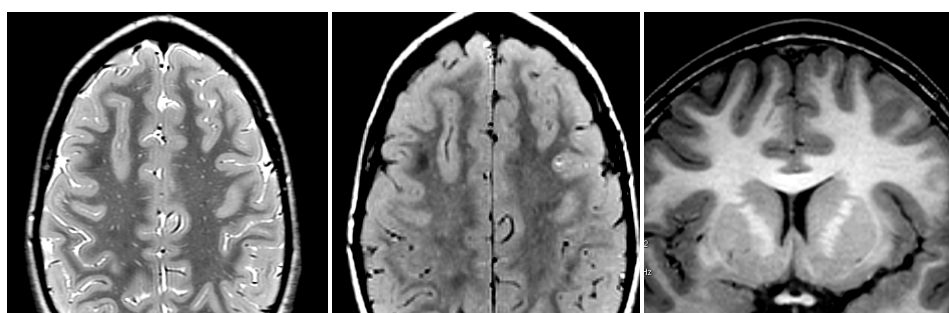


Figura 64. DCF-FS. De izquierda a derecha, secuencias T2, FLAIR y T1 mostrando discreta BORR en el fondo del surco frontal superior derecho, que es más profundo que el izquierdo. En ninguna de las secuencias se identifica alteración de la señal de la sustancia blanca yuxtacortical.

Cuando se analizó la sensibilidad de la RM de 3T se consideraron únicamente los resultados de la primera lectura (con una sensibilidad del 76%) y se planteó la cuestión de que, al abundar lesiones pequeñas en esta serie, la sensibilidad era relativamente baja. Ahora, al analizar la semiología se han recogido datos de la segunda lectura, con una sensibilidad cercana al 100%, en contraposición, por ejemplo, a la serie de Mellerio, que tiene una sensibilidad del 47% (Mellerio et al., 2012). Muy probablemente, las lesiones sin alteración de señal yuxtacortical evidente de nuestra serie formarían parte de los casos negativos de otras series como la de Mellerio y por tanto la frecuencia de este signo puede estar sesgada por la baja representatividad de la muestra (en la serie de Mellerio solamente estarían el 53% de los casos de DCF tipo II). Al aumentar los casos positivos es probable que hayan entrado lesiones que no presentan la semiología típica y precisamente por ello pasan más frecuentemente desapercibidas. **A pesar de la relativa baja frecuencia, la HYC es el signo que de forma aislada muestra mejores resultados para diferenciar entre DCF tipo I y II, tanto en el análisis de Pearson ($p < 0.0001$) como en la regresión lineal.**

En resumen, **la semiología en RM puede diferenciar en muchos casos entre DCF tipo I y tipo II, y la RM de 3T mejoraría este diagnóstico diferencial al detectar**

mejor pequeñas alteraciones focales en la sustancia blanca yuxtacortical. En el caso de alteraciones de señal marcadas (que frecuentemente asocian hiposeñal en T1 además de la hiperseñal en T2 y FLAIR) los imanes de 1.5T ofrecen resultados similares (figura 65).

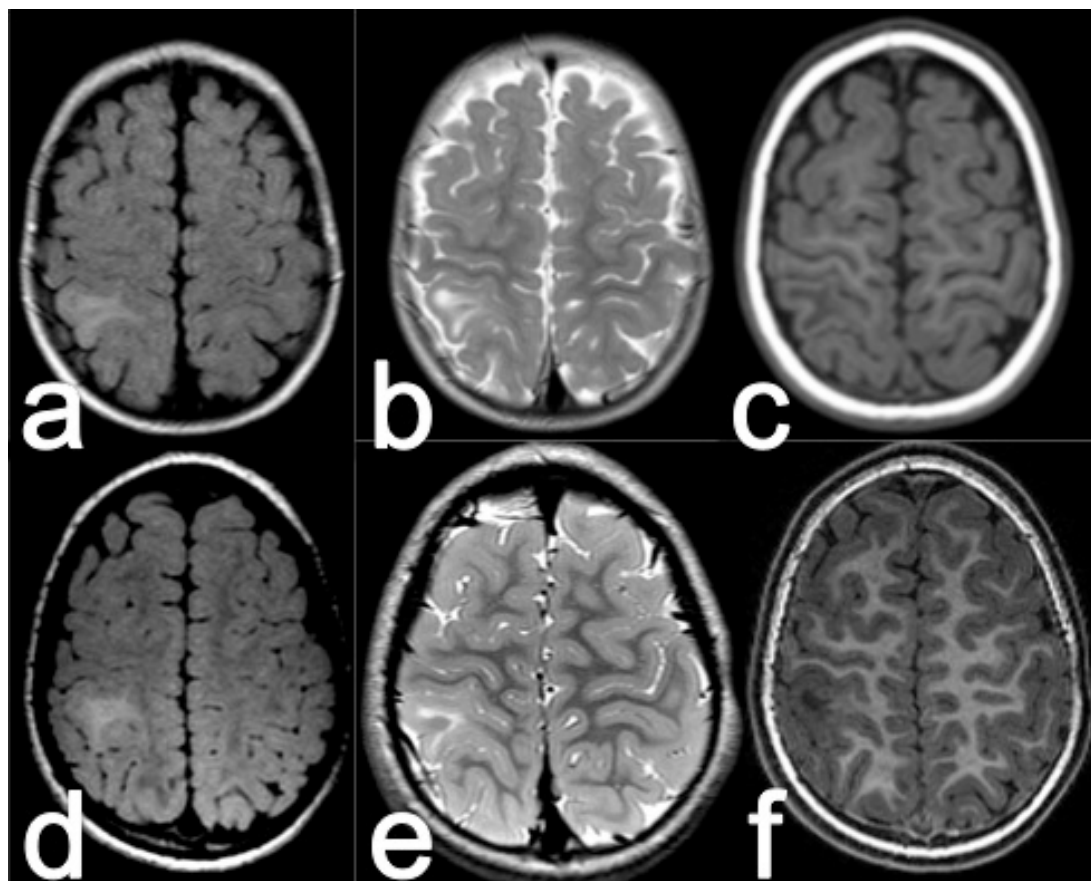


Figura 65. Displasia cortical focal tipo II con hiperseñal yuxtacortical evidente, visualizada claramente en RM de 1,5T tanto en la secuencia FLAIR (a), como T2 (b) y T1 (c). Las imágenes correspondientes en 3T con secuencia FLAIR (d), T2 (e) y T1 (f) muestran hallazgos similares.

Sin embargo, cuando la alteración es más sutil, como es el caso de las DCF tipo I y de algunas DCF tipo II, sobre todo las de pequeño tamaño, puede pasar fácilmente desapercibida en los imanes de 1,5T, por lo que **la RM de 3T no solamente contribuiría a mejorar la sensibilidad para detectar las DCF sino que mejoraría la discriminación entre DCF tipo I y II al detectar mejor la HYC** (figura 66) que es el signo que puede diferenciar mejor ambos tipos de DCF. Cuando se observa una HYC asociada a ENGR o a BORR, la posibilidad de que se trate de una DCF tipo II es muy alta, mientras que la aparición de BORR aislada o BORR y ENGR se da en ambos tipos.

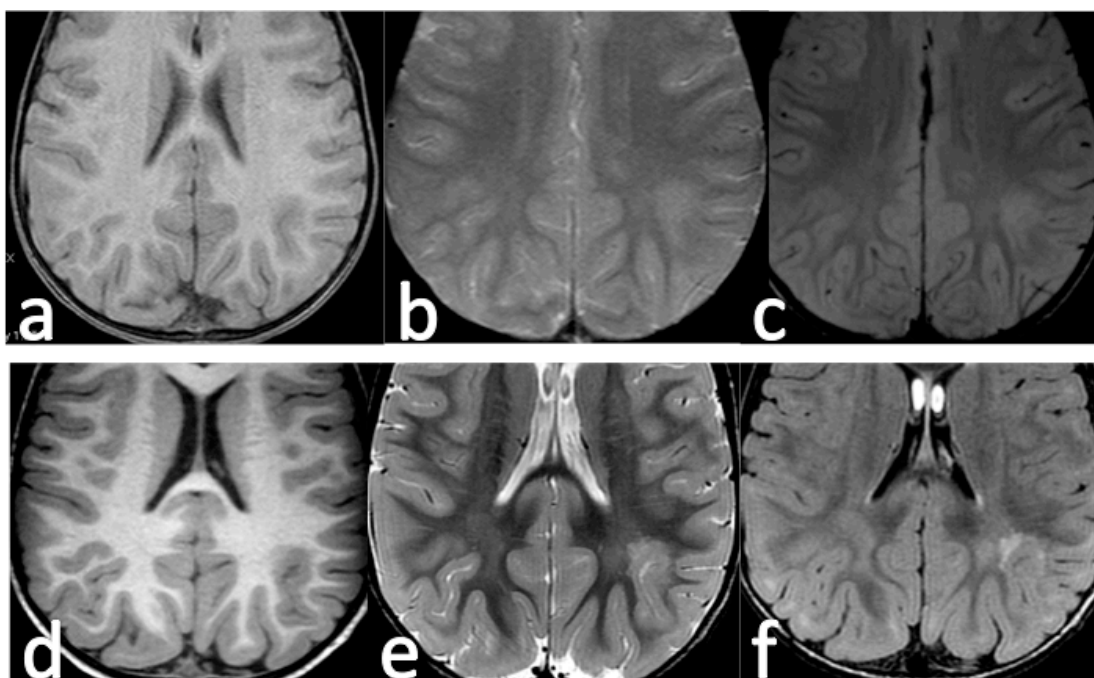


Figura 66. Displasia cortical tipo II parietal izquierda valorada inicialmente como negativa en 1.5T. Una segunda lectura fue interpretada como BORR en la secuencia T1 (a) y HST, ya que no supera la señal de la corteza normal en la secuencia T2 (b) y FLAIR (c). En el estudio realizado en 3T la borrosidad cortical en T1 es más evidente (d) y la hiperintensidad yuxtacortical en T2 (e) y FLAIR (f) es claramente superior a la corteza normal, por lo que fue interpretada como HYC.

Incluso con imanes de 3T, si se emplea un protocolo similar al de 1,5T, con cortes de 3 mm en T2 y FLAIR y cortes de 1 mm con voxel isotrópico en 3D-T1, algunas lesiones pueden pasar desapercibidas o mantener unas características inespecíficas, a pesar del aumento del contraste en T2 en el imán de 3T. Sin embargo, al realizar cortes más finos, de 1-2 mm en T2, de 1 mm en FLAIR y de 0,8 mm con voxel isotrópico en 3D-T1, algunas pequeñas lesiones se pueden caracterizar mejor, como puede apreciarse en la figura 67 en la que se compara la imagen con protocolo convencional de epilepsia en un imán de 3T (que se informó como negativa) y la imagen correspondiente con el protocolo de 3T de este trabajo. No obstante, se mantiene cierto solapamiento, con incongruencias entre la imagen y la AP, probablemente debido a diferentes factores, uno de los cuales es la poca capacidad de la RM actual para definir con mayor exactitud el ENGR, sin descartar, también, algunas limitaciones en la clasificación AP, incluyendo, además, la posibilidad de muestras poco representativas debido a que la resección no siempre es completa, en razón fundamentalmente a la proximidad de áreas funcionalmente elocuentes.

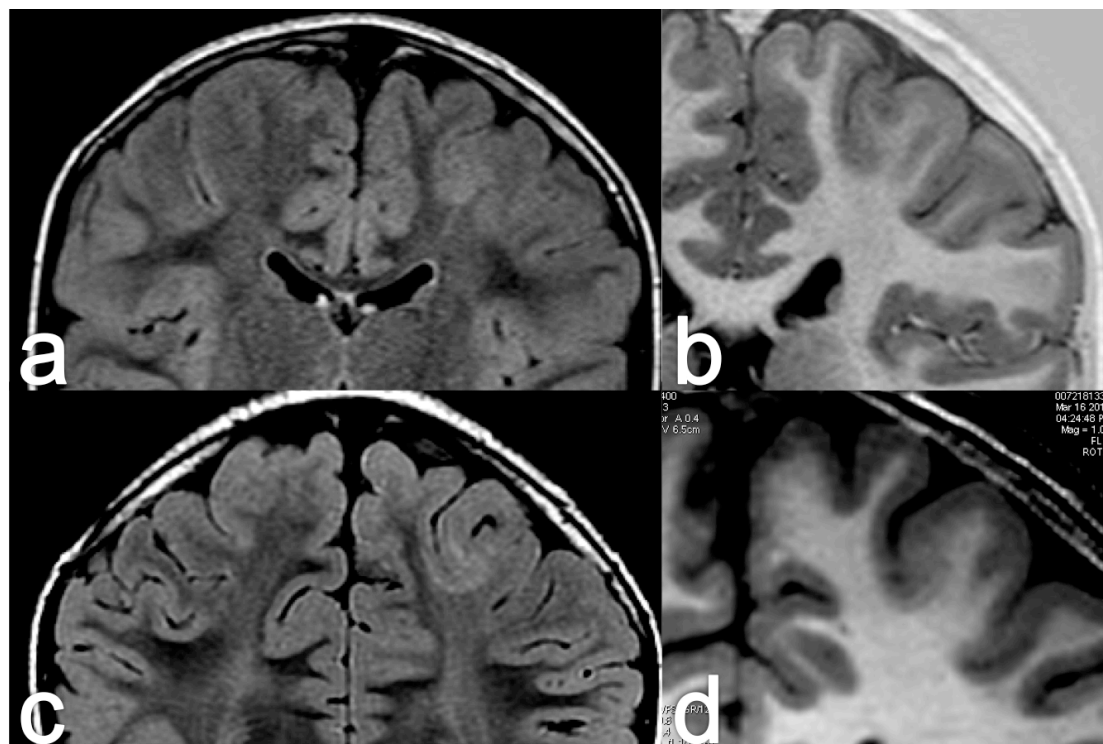


Figura 67. DCF-FS frontal izquierda. Estudio en 3T con cortes coronales FLAIR de 3 mm (a) y reconstrucción coronal de 1,5 mm con secuencias IR (b). Los cortes de mayor resolución en la misma localización con secuencias FLAIR (c) y T1 (d) muestran BOLD y alteración de la sustancia blanca yuxtacortical.

La HST es rara en las DCF tipo II (6/29) pero no es muy frecuente en las DCF tipo I (11/21). En este sentido, hay que tener en cuenta que solamente un 28% de los casos de DCF tipo I presentaron los signos en RM considerados típicos de DCF tipo I: BOLD y HST. En otras series (Tassi et al., 2002) (Fauser et al., 2004) (Widdess-Walsh et al., 2005) (Krsek et al., 2008), con una frecuencia mayor de HST, se habían incluido pacientes con DCF tipo III, generalmente por ETM (DCF tipo IIIa) por lo que es posible que la HST sea un signo más característico de las DCF tipo III. Sería interesante confirmar este aspecto en trabajos posteriores, en los que se recluten también las DCF tipo III. Por otro lado, entre las DCF tipo I se encuentra un segundo patrón, con BOLD y ENGR -sin otras alteraciones asociadas- con la misma frecuencia que el patrón considerado típico (28%). Este patrón será comentado más adelante al tratar de las combinaciones de signos, ya que se ha observado en ambos tipos de DCF aunque es más frecuente en las DCF tipo I, por lo que sería interesante en trabajos futuros comprobar si este patrón se observa en las DCF tipo III ya que en otras series como la de Krsek, que estudia DCF tipo I y III no se menciona (Krsek et al., 2010). Los datos sugieren que **la semiología de las DCF tipo I puede ser diferente al eliminar las DCF tipo III, con menor frecuencia del patrón considerado típico** y aparición de otros patrones no mencionados previamente.

Hiperseñal transcortical (TMT)

La alteración de señal transcortical (TMT) se da exclusivamente en la DCF tipo II. La frecuencia de TMT en nuestra serie es baja (11/29, 38%), seguramente por razones similares a las expuestas cuando se comenta la relativa poca frecuencia de la HYC respecto a otras series (sobre todo, la alta frecuencia de lesiones pequeñas). En todo caso, la frecuencia de este signo es muy variable en las series: en la de Urbach se indica una frecuencia del 81% (Urbach et al., 2004) mientras que en la de Colombo la frecuencia es del 20% (Colombo et al., 2009). Por tanto, es un signo muy útil para identificar una DCF tipo II cuando se encuentra, pero no es frecuente hacerlo, lo que disminuye su utilidad en el diagnóstico diferencial. No obstante, dada la especificidad que presenta los esfuerzos en imagen deben ir encaminados a aumentar la detección de este signo.

En resumen, los datos de nuestro trabajo indican que las DCF tipo I y II pueden presentar características diferenciales que son bastante específicas cuando se identifican varios en la combinación adecuada, pero, al igual que ocurre con los imanes de 1,5T, existe un importante solapamiento en la semiología de la RM en ambos tipos de DCF.

Teniendo en cuenta la importancia de la HYC, y también del signo TMT, la ventaja de la RM de 3T sobre la RM de 1,5T sería precisamente la mayor frecuencia de detección de estos signos, que aportan información relevante para diferenciar entre ambos tipos de displasia. En nuestra serie, el 85% de los casos con HYC se detectaron en la primera lectura de la RM de 3T, y de ellos el 45% tenían una RM de 1,5T (en 2ª lectura) negativa, lo que demuestra que **el empleo de imanes de 3T, al mejorar la detección de pequeñas alteraciones en sustancia blanca yuxtacortical, mejora la tipificación de las DCF respecto a la RM de 1,5T.**

Combinación de Signos RM más Eficiente

Combinación de HYC y BORR

La combinación de HYC con BORR es la más eficiente entre las distintas combinaciones de signos en RM. La inclusión de ENGR no ofrece ventajas estadísticamente significativas, aunque se han considerado estos 3 signos como la combinación típica de DCF tipo II como ya se mencionó en el apartado de antecedentes y estado actual. Este hallazgo está en consonancia con la literatura, ya que tal como se ha expuesto, la HYC y la BORR se consideran los signos más frecuentes en las DCF tipo II. En esta serie, lo más importante en el diagnóstico diferencial entre DCF tipo I y II es la identificación de la HYC, ya que la presencia de BORR o ENGR aislados no muestra diferencias significativas entre DCF tipo I y II en el test de Pearson, ni tampoco la asociación de BORR y ENGR en la regresión lineal. Por tanto **la RM de 3T aporta información importante, ya que es capaz de detectar más alteraciones yuxtacorticales que la RM de 1,5T, lo cual no sólo tiene influencia en la detección de más DCF sino que mejora la tipificación de forma significativa.**

La combinación de HYC con TMT no es eficiente, ya que el mero hecho de observar una alteración transcortical ya es de por sí diagnóstico de DCF tipo II y no necesita asociar ningún otro signo (cualquier asociación con este signo no añade valor).

Combinación BORR y ENGR

La combinación de BORR con ENGR, pero sin alteración de señal en la sustancia blanca, se observa en el 28% de las DCF tipo I y en el 21% de las DCF tipo II, por lo que **no es posible, usando esta combinación relativamente frecuente, diferenciar entre DCF tipo I y tipo II**. De hecho, este patrón en RM se ha descrito en algún subtipo atípico de DCF (DCF con inclusión astrocítica de filamina A) (Hazrati et al., 2008). En nuestra serie queda patente que existe solapamiento en las características en RM de las DCF tipo I y II, especialmente en lo concerniente a la BORR y ENGR. La existencia de este solapamiento ya había sido observada en las DCF usando imanes de 1,5T (Colombo et al., 2003). Una razón para explicarlo podría ser que, al ser la DCF una alteración progresiva y continua desde formas más leves hacia formas más graves, el límite entre ambas contendría casos con características “intermedias”, comunes a ambas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las DCF son un grupo heterogéneo desde el punto de vista etiológico, ya que involucran diferentes fases del desarrollo cortical, con muy distintas consecuencias. De esta manera, si la alteración en el desarrollo cortical se produce en fases tempranas, involucrando la proliferación y migración, daría lugar a una DCF tipo II, más grave, que finalmente también podría alterar la organización cortical. Si la agresión se produce en fases tardías, la alteración solamente afectaría a la organización cortical, dando lugar a una DCF tipo I. Por tanto, aunque la clasificación histológica acepta una gradación desde lesiones leves hasta otras más graves a medida que aparecen más alteraciones, no está claro hasta qué punto la progresión es continua o discreta. Si el BORR con ENGR, formara parte de un patrón de transición entre DCF tipo I y II, queda por explicar por qué algunas DCF tipo II con células balonadas no presentan ENGR (figura 68), por lo que podría tratarse de **un epifenómeno o bien existir un grupo específico de DCF caracterizadas por BORR y ENGR independientemente de que existan o no células anormales en la AP**.

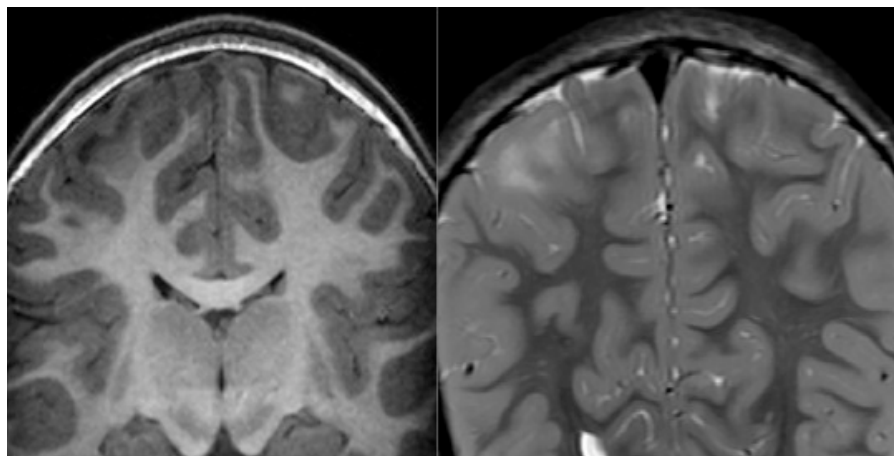


Figura 68. DCF tipo II sin engrosamiento cortical. Cortes coronales con secuencias T1 y T2 (izquierda y derecha, respectivamente) que muestran marcada alteración de señal juxtacortical, sin evidencia de engrosamiento cortical en el hemisferio derecho.

Aportación del PET y de la fusión PET-RM

Considerando los hallazgos de PET aislado en los casos con AP, los resultados, en cuanto a la sensibilidad, se han expuesto en el capítulo correspondiente. Globalmente, la sensibilidad del PET no es muy alta (66%) ya que aunque en las DCF tipo I es del 81%, baja hasta el 55% en las DCF tipo II. Aunque las DCF tipo II son más difíciles de detectar mediante PET porque muchas de ellas son pequeñas, esta dificultad se supera mediante la fusión PET-RM: la sensibilidad en ambos tipos está cercana al 100%. En nuestra serie no se han encontrado casos de DCF tipo I que se observaran en la RM pero no en el PET. Sin embargo, en algún caso una RM inicialmente negativa se valoró como positiva tras el análisis conjunto con el PET, por lo que la fusión PET-RM contribuyó a la detección en RM. Por tanto, como ya se mencionó, **aunque la fusión PET-RM pueda ser más útil en las DCF tipo II, también lo es en las DCF tipo I.**

Atendiendo al tipo de DCF, el hallazgo más significativo se observa cuando se considera la extensión de la alteración metabólica respecto a la alteración visible en RM. Este aspecto es importante, ya que en estudios previos se ha demostrado que utilizando la información de la fusión PET-RM, disminuye la necesidad de colocar electrodos profundos (Salamon et al., 2008) y el pronóstico postquirúrgico es más favorable en lesiones en las que la alteración metabólica se incluye en la resección, ya que uno de los principales factores pronósticos es la extirpación completa de la DCF.

En nuestra serie, **se observaron diferencias significativas entre DCF tipo I y II en cuanto a la relación entre la extensión de la alteración estructural y la metabólica.** En las DCF tipo I, la alteración metabólica es más extensa en 17/20 (85%). Sin embargo, solamente hay 3 casos de las 29 DCF tipo II en los que la alteración metabólica excede a la alteración estructural (10%). De ellos, 2 presentaban un patrón en RM sugestivo de DCF tipo I (BORR y HST) y el otro era una DCF tipo II de gran tamaño en la que la alteración de señal en sustancia blanca era predominantemente de tipo HST, pero con alguna zona de HYC: aunque el diagnóstico AP fue de DCF tipo 2 por encontrarse células balonadas, no tenemos información de toda la muestra, pero es posible que coexistieran áreas de DCF tipo I con otras de DCF tipo II, como han observado otros autores (Raybaud and Widjaja, 2011) .

Este trabajo confirma que en las DCF tipo II, con límites generalmente mejor definidos en la AP, la alteración metabólica se corresponde mejor con la alteración estructural (figura 69). Como ya se ha demostrado, uno de los factores pronósticos más importantes de cara al resultado quirúrgico, es la extirpación completa de la lesión (Park et al., 2006) (Krsek et al., 2009a) (Lerner et al., 2009). La coincidencia entre la alteración estructural y metabólica puede ser una información relevante de cara a decidir si se colocan electrodos intracraneales. Como ya mencionó Salamon, la utilización de PET-RM disminuye de forma significativa la necesidad de colocar electrodos intracraneales (Salamon et al., 2008). La semiología en RM sería también importante, ya que en las DCF que presentan signos típicos de

tipo II, la lesión visible en RM corresponde habitualmente a la totalidad de la lesión. La Fusión PET-RM sería, en este caso, la forma de corroborar que la lesión se circunscribe a la alteración estructural, lo que podría evitar, en muchos casos, la colocación de electrodos profundos.

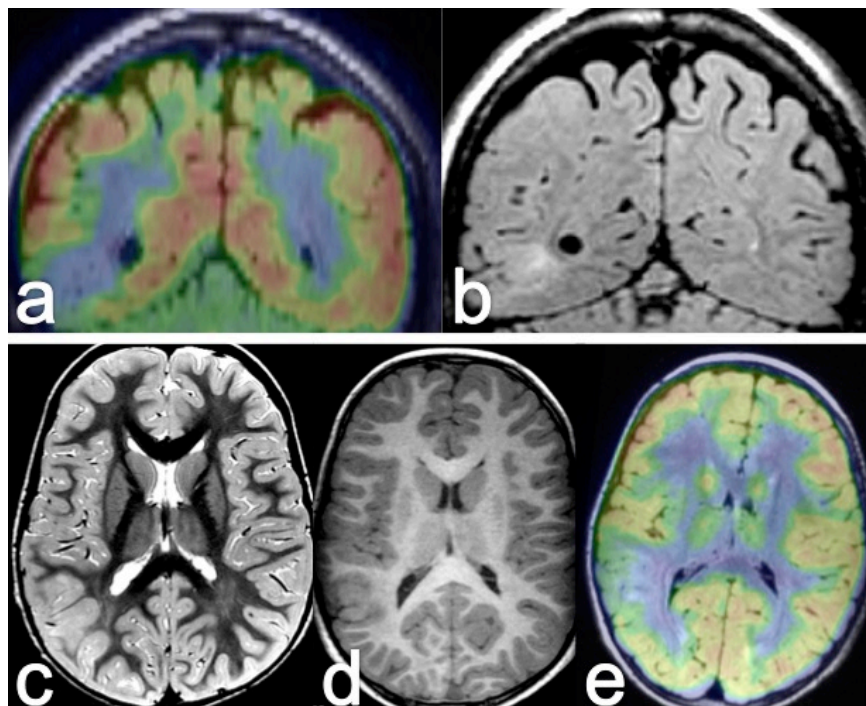


Figura 69. Ejemplo de coincidencia de la alteración estructural y metabólica en dos casos de displasia cortical tipo II. En la fila superior se observa DCF-FS temporal posterior derecha con hiperintensidad en la secuencia FLAIR (**b**) que coincide con el hipometabolismo en la fusión PET-RM (**a**). En la fila inferior se observa ENGR con BORR en región parieto-temporal derecha en la secuencia T2 (**c**) y T1 (**d**) coincidente con el hipometabolismo en la fusión PET-RM (**e**).

En el caso de que la semiología no sea típica de DCF tipo II, debe sospecharse que la zona displásica puede extenderse más allá de la alteración visible en RM. En las DCF tipo I, es frecuente que la alteración metabólica exceda a la alteración estructural (figura 70), y, en algún caso, se observa alteración funcional sin alteración morfológica, lo que no ocurre en nuestra serie en las DCF tipo II cuando se hace fusión con RM de 3T. Como ya se comentó, las DCF tipo I son lesiones más difusas y peor definidas que pueden coexistir con corteza funcional, tal como a veces se observa en la electrocorticografía. En estos casos, la existencia de una alteración funcional que cause hipometabolismo, podría ser secundaria a la propia DCF o bien corresponder con zonas de déficit funcional relacionado con la actividad epiléptica, potencialmente reversible, por lo que serían necesarios más estudios para delimitar mejor la ZE.

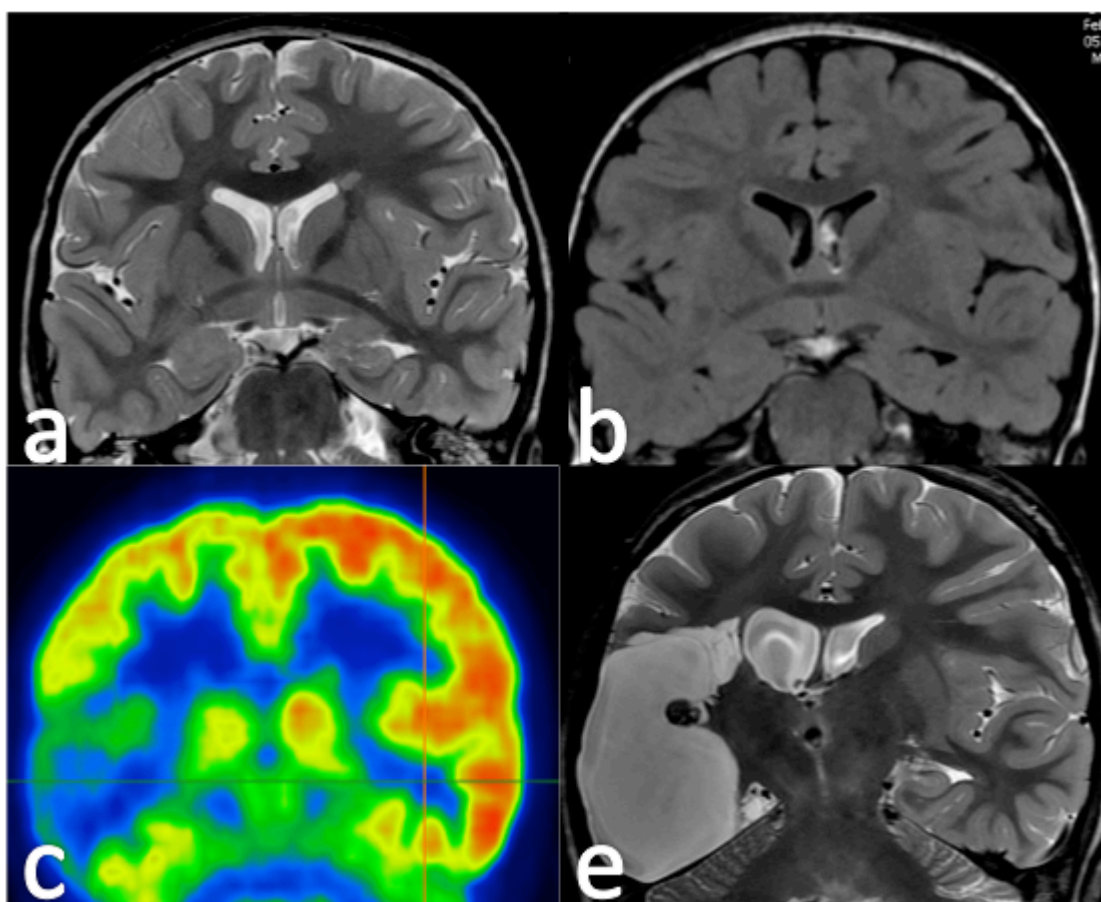


Figura 70. Ejemplo de DCF tipo I en la que la extensión de la alteración de señal en T2 (a) y FLAIR (b) es claramente menor que el hipometabolismo observado en PET (c). Se realizó una resección extensa temporofrontal que mostró displasia tipo I afectando a ambos lóbulos.

Un aspecto que sería interesante estudiar en el futuro es la correlación entre la alteración metabólica, más allá de la alteración estructural, y los hallazgos de los estudios neurofisiológicos con electrodos intracraneales y/o la AP para averiguar en qué medida esa alteración metabólica se relaciona con la DCF. Actualmente estamos estudiando este aspecto, incluyendo PET post-quirúrgico (figura 71), para determinar si alguna parte de las alteraciones metabólicas no relacionadas con la alteración estructural de la RM y no incluídas en la resección pueden ser reversibles tras el control de las crisis. También están pendientes de un estudio longitudinal (con un margen de 2 años) los pacientes operados de esta serie para confirmar si la mejor concordancia entre la alteración estructural y funcional, se relaciona con mejores resultados quirúrgicos.

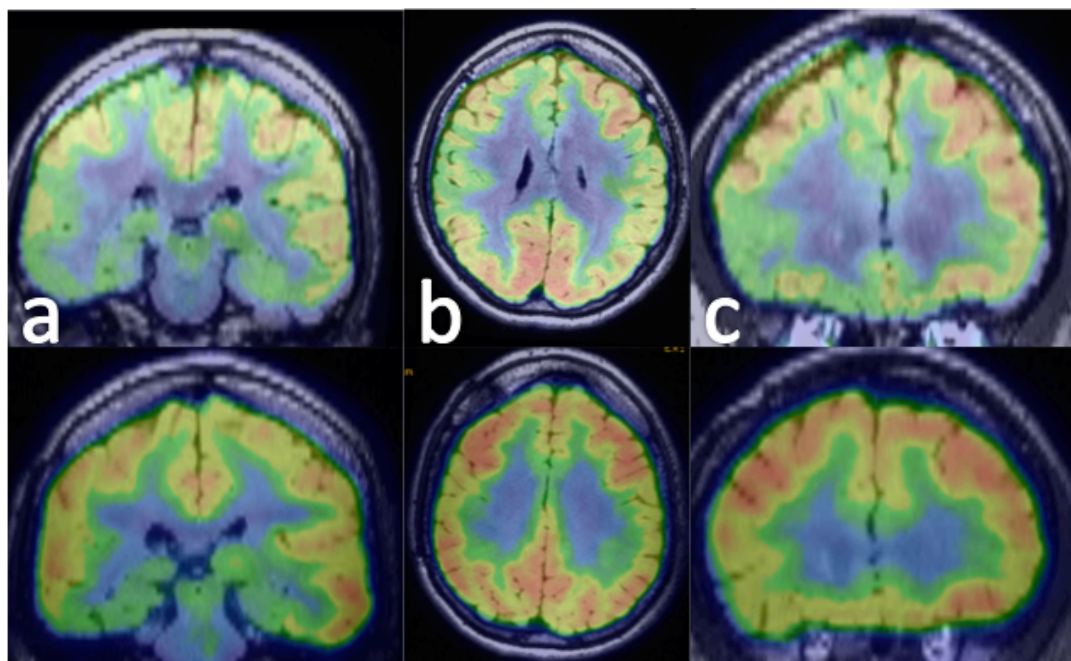


Figura 71. Fusión PET-RM. En la fila superior se observa estudio prequirúrgico con hipometabolismo parcheado de predominio en hemisferio derecho. El estudio postquirúrgico muestra normalización del metabolismo cerebral.

Otro aspecto interesante es que la alteración metabólica en las DCF tipo I excede a la alteración estructural mucho más frecuentemente en aquéllas que presentan los signos típicos en RM que en aquéllas que presentan únicamente engrosamiento cortical (figura 72).

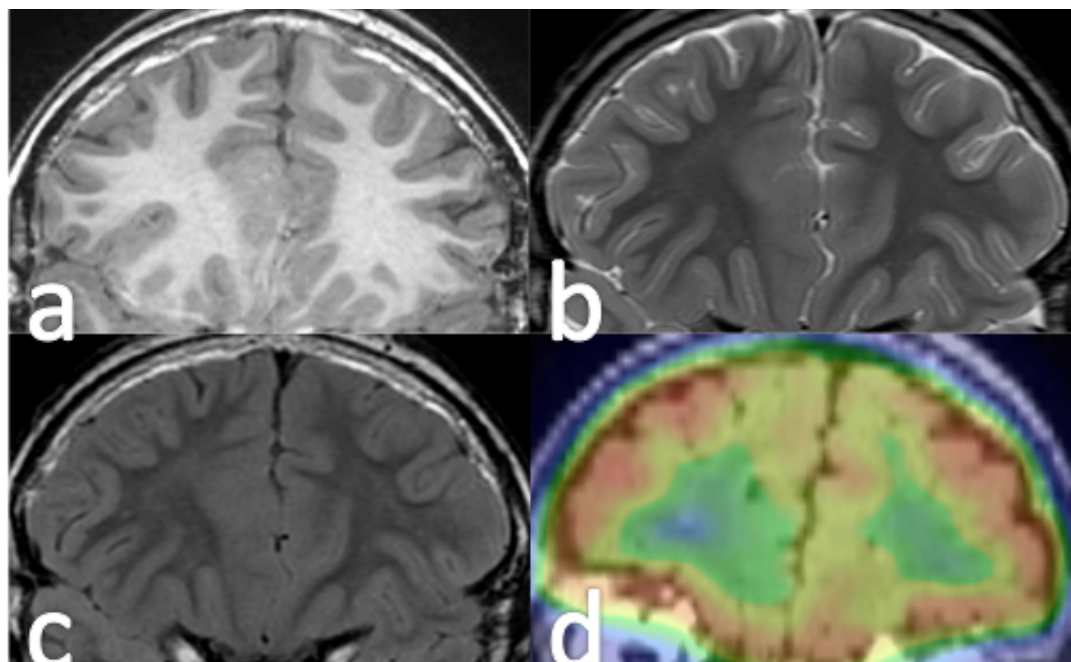


Figura 72. Coincidencia del hipometabolismo con la alteración estructural en un caso de DCF tipo I con ENGR. Puede observarse ENGR isointenso frontal derecho medial en la secuencia T1 (a), T2 (b) y FLAIR (c). La misma zona es coincidente con hipometabolismo en la fusión PET-RM (d).

Esto vuelve a sugerir la posibilidad de que el subgrupo de DCF con ENGR y sin alteración de señal en sustancia blanca pudiera tener una cierta entidad desde el punto de vista de imagen cuando se asocian los hallazgos de la RM y PET corregistrados. Además, en las pocas DCF tipo II en las que no hemos observado coincidencia entre los hallazgos estructurales y funcionales, no se observa ENGR. Por tanto, los hallazgos en RM asociados a los del PET apuntan a la posibilidad de un subgrupo de DCF en el que existe ENGR sin alteración en la sustancia blanca adyacente, que presentarían una alteración metabólica que no se extiende más allá de la alteración morfológica. Podría tratarse de un subgrupo de DCF más cercana a las DCF tipo II, aunque en algunos casos no se identifiquen signos histológicos de éstas. No puede descartarse que exista algún problema en la lectura de datos en la AP, o que la muestra fuera insuficiente, por lo que es un objetivo de nuevos estudios la correlación entre la imagen y la AP en los casos de ENGR sin alteración de señal en sustancia blanca. En cualquier caso, se trataría de lesiones mejor definidas y, quizás, candidatas a una resección limitada a la alteración estructural, como en las DCF tipo II (Wagner et al., 2011a).

Por último, existe la posibilidad de combinar los signos en RM con los signos en PET, específicamente con la coincidencia RM-PET. Como ya se ha mencionado, la alteración estructural y metabólica coinciden frecuentemente en las DCF tipo II pero no en las tipo I. Cuando se combinan la HYC y la coincidencia PET-RM se obtienen los mejores resultados en el análisis de regresión lineal. De esta manera, es posible diferenciar con alta fiabilidad entre ambos tipos de displasia, utilizando los datos de la RM de 3T y su fusión con PET. Este dato no ha sido publicado previamente, aunque se ha mencionado que la alteración estructural frecuentemente excede a la lesión estructural en las DCF.

DCF de Fondo de Surco

En esta serie, la frecuencia de DCF-FS ha sido más alta de lo esperado (36% si se consideran los 72 casos) teniendo en cuenta, por ejemplo, la serie de Urbach (Urbach et al., 2002). En un grupo de 25 casos de DCF tipo II encuentra solamente un 21%. Para poder comparar con la serie de Urbach habría que seleccionar específicamente el grupo de DCF tipo II. En nuestra serie, de las 26 DCF tipo II operadas se identificaron 13 DCF-FS, es decir un 50%, mucho más que en la serie de Urbach.

Es probable que esta diferencia se deba a un sesgo poblacional por el tamaño de las lesiones, tal como se ha discutido previamente. En la serie de Besson (Besson et al., 2008), más similar a la nuestra en cuanto al tamaño de las lesiones (49% de lesiones pequeñas) la selección de pacientes se realizó sin fusión PET-RM y de los 29 casos operados, 9 tenían RM negativa y se operaron después de la colocación de electrodos profundos. Los resultados son también más parecidos a los nuestros en la incidencia de DCF-FS: de los 43 casos, el 42% fueron DCF-FS. Además, considerando el grupo de lesiones pequeñas, el porcentaje de DCF-FS fue del 86%, muy similar al nuestro (87%). Los datos de nuestra serie sugieren, en consonancia

con los de Besson, que las DCF-FS son relativamente frecuentes entre las DCF, y, desde luego, muy frecuentes cuando las lesiones son pequeñas, por lo que han de sospecharse siempre ante una RM negativa con PET negativo.

Con los datos disponibles en la literatura, se puede deducir que la sensibilidad de la RM es baja en las DCF-FS, lo que puede explicar muchos de los estudios negativos en las series quirúrgicas, así como la variabilidad en la sensibilidad de la RM en DCF, desde el 40% al 100% dependiendo de las series. En nuestra serie, la sensibilidad de la RM de 1,5T en las DFS fue muy baja, un 19% en la primera lectura y un 23% en la segunda, y en la RM de 3T aunque fue del 74%, significativamente más alta que en 1,5T, es algo menor que en las DCF tipo II (80%).

Estos hallazgos tienen consecuencias clínicas relevantes, ya que teniendo en cuenta que las DCF tipo I se detectan frecuentemente con PET (81%) y que las DCF grandes se detectan casi siempre con RM (79% con 1,5T y 100% con 3T) **ante una epilepsia refractaria con RM y PET negativos hay que descartar, en primer lugar, una DCF tipo II pequeña (casi siempre una DCF-FS), y la exploración a realizar sería un PET-RM, preferiblemente con RM de 3T, ya que su sensibilidad cuando se fusiona con PET es cercana al 100%.**

En cuanto a la semiología en RM de la DCF-FS, los hallazgos fueron similares a los referidos en el estudio de referencia de Hofman (Hofman et al., 2011) en lo referente a la BORR, que observaban en todos los casos. Sin embargo, en nuestra serie el ENGR es menos frecuente (54%) comparado con la serie de Hofman (100%). El ENGR también es algo menos frecuente en nuestra serie de 50 pacientes operados que lo referido en la literatura, probablemente debido a las secuencias que se han utilizado para determinar cuándo hay ENGR y también a la existencia de BORR de la interfaz córtico-subcortical, porque en muchos casos la delimitación del margen interno de la corteza puede ser difícil. Pero, de nuevo, hay que subrayar que algunas de las DCF-FS que se detectaron en esta serie eran menores de 1 cm, y en ellas se pudo comprobar que el grosor de la corteza displásica era idéntico al de la corteza normal (figura 73).

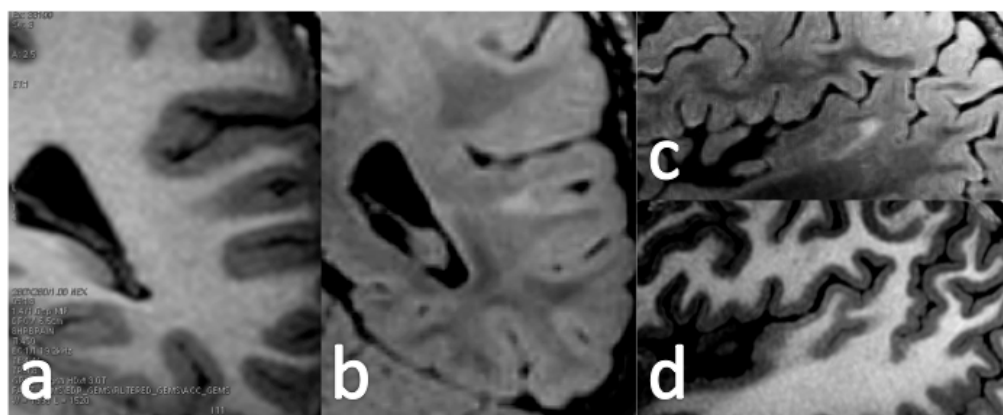


Figura 73. DCF-FS sin evidencia de ENGR. En la secuencia T1 (a y d) se BORR. La secuencia FLAIR (b y c) muestra clara HYC con hiperintensidad lineal que se extiende hasta la pared ventricular.

Como ya se ha comentado, el ENGR en RM es un concepto que debe reconsiderarse, sobre todo cuando el hallazgo se basa exclusivamente en secuencias T1. Una actualización del grupo de Barkovich (Colombo et al., 2009), líderes de opinión en la imagen de las DCF, aconseja comprobar en más de un plano si realmente hay ENGR, advirtiéndose de la falta de correlación en este aspecto entre la RM y la AP. También aconseja valorarlo en T1 y T2, evitando las secuencias FLAIR, que exageran este signo. De hecho, en las secuencias T1 es posible que tanto la corteza displásica como la lesión yuxtacortical, (hiperintensa en T2/FLAIR) tengan la misma señal en T1, por lo que pueden producir una imagen de ENGR que, en realidad, es la suma de corteza y sustancia blanca adyacente. **Por ello, en nuestra serie se consideró ENGR únicamente cuando todo el espesor cortical tuvo la misma señal en T1 y T2, a diferencia de muchos otros trabajos que valoran el ENGR exclusivamente en T1.** En nuestra serie, el supuesto ENGR no se confirma en la imagen y en algunos de los casos ya puede verse en las imágenes de alta resolución en T1 que la señal de la corteza no es homogénea (el “verdadero” engrosamiento cortical debería ser homogéneo) y en la mayoría de los casos puede verse una fina línea hiperintensa en las secuencias T2 rodeando la corteza, que en las imágenes de menor calidad no se observa (figura 74). No era un objetivo de este trabajo correlacionar este signo con los hallazgos en AP, pero es un planteamiento para seguir investigando en el futuro y comprobar si, de esta manera, mejora la correlación entre RM y AP.

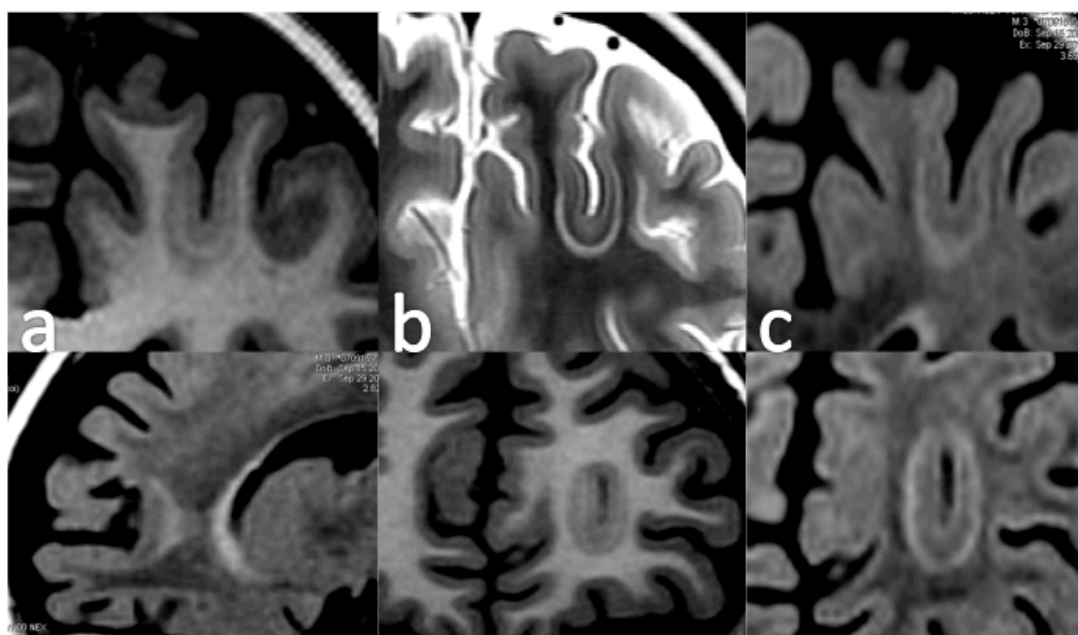


Figura 74. DCF-FS frontal izquierda. En las secuencias T1 (a) se observa hiperintensidad lineal con señal similar a la de la sustancia blanca normal y más profundamente discreta hipointensidad, con señal similar a la corteza normal. En la secuencia T2 (b) se observa la primera banda con señal hipointensa similar a la de la sustancia blanca normal y más profundamente hiperintensidad yuxtacortical con señal superior a la de la corteza normal. En la secuencia FLAIR (c) la primera banda yuxtacortical es isointensa con el resto de la corteza y la alteración de señal más profunda es hiperintensa con respecto a la corteza normal y coincide con la banda observada en T2.

En cuanto a HYC, no hay diferencias significativas con las DCF tipo II como grupo, aunque se observa en un 85% de los casos de DCF-FS, un poco más frecuentemente. El TMT se identificó en el 45% de los casos, un porcentaje similar a la serie de Hofman (60%) (Hofman et al., 2011) donde consideran que es posible que los casos negativos fueran debidos a la mala calidad de la imagen. El hecho de que en RM de 3T no aumente la frecuencia de este signo, hace pensar que, en este aspecto, la calidad no es el único factor, y es posible que, en lesiones pequeñas, la mielinización convierta lesiones sutiles en indetectables. Es bien conocido que muchas DCF cambian su semiología en RM con la mielinización, pasando muchas a ser indetectables, sobre todo en la esclerosis tuberosa, aunque también en DCF aisladas (ver figura 75). Es posible, no obstante, que con nuevas técnicas de imagen puedan detectarse mejor estas alteraciones.

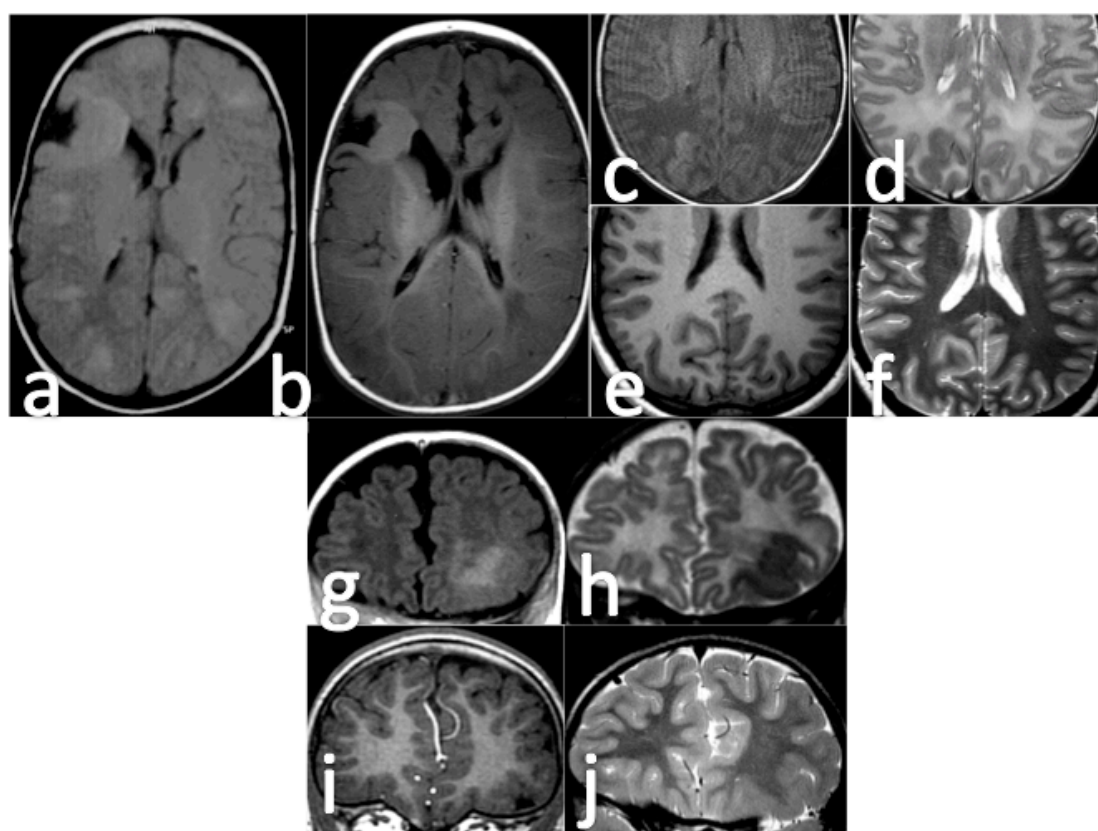


Figura 75. Ejemplos de cambios de señal en DCF en estudios evolutivos. En el caso de esclerosis tuberosa (**a** y **b**) se observa que muchas de las hiperintensidades yuxtacorticales que se observan en el estudio realizado a los dos meses de edad en las secuencia T1 (**a**) desaparecen en el control realizado a los dos años (**b**). En la DCF-FS occipital derecha observada en el periodo neonatal (**c** y **d**) se observa discreta hiperintensidad en T1 y engrosamiento cortical en T2. El control realizado a los dos años muestra BORR en la secuencia T1 (**e**) y discreta hiperintensidad yuxtacortical en la secuencia T2 (**f**). DCF frontal izquierda observada en el periodo neonatal (**g** y **h**). En la secuencia T1 se observa HYC y en la secuencia T2 ENGR con hipointensidad yuxtacortical. En el control realizado a los tres años de edad (**i**, **j**) se observa borrosidad del margen cortical en la secuencia T1 (**i**) y en la secuencia T2 (**j**) sin alteración de la señal yuxtacortical.

La disgoria es claramente más frecuente en las DCF-FS comparado con las DCF mayores de 2 cm. No obstante, ya hemos discutido la escasa reproducibilidad de este signo, por lo que no podemos sacar conclusiones válidas, aunque será un objetivo de futuros trabajos investigar este aspecto.

En resumen, respecto a las características de imagen, las DCF-FS son similares a las DCF tipo II, a las que corresponden desde el punto de vista histológico. **El interés fundamental en la DCF-FS radica en que son lesiones muy difíciles de detectar, tanto con RM de 1,5T como con PET. La RM de 3T puede detectar mejor estas lesiones, pero la técnica que puede detectarlas con mayor sensibilidad es la RM de 3T fusionada con PET.** La fusión puede poner de manifiesto áreas hipometabólicas pequeñas o en localización profunda, al comprobar con el estudio estructural que corresponden a corteza cerebral, pero también puede contribuir a identificar lesiones dudosas en el estudio estructural, cuando una pequeña zona de hipometabolismo cortical permite dirigir nuevas reconstrucciones multiplanares con las secuencias 3D-T1 y 3D-FLAIR para un análisis más exhaustivo (figuras 76 y 77).

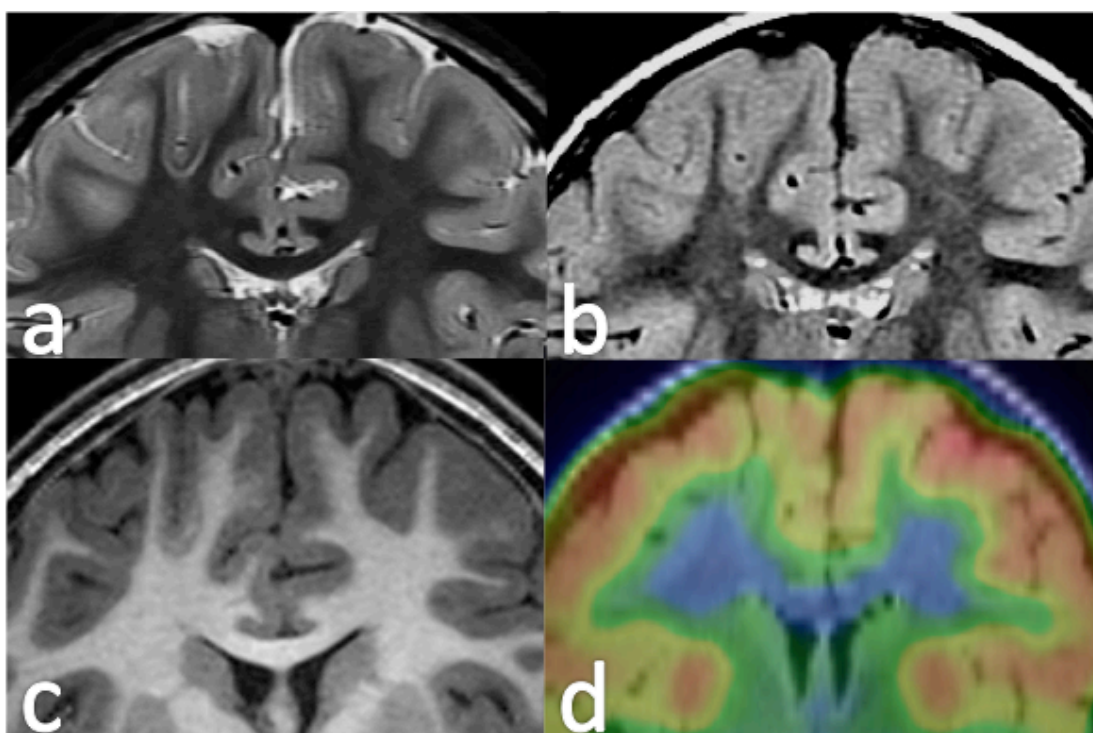


Figura 76. DCF-FS frontal derecha. Alteración de difícil localización en el estudio estructural, aunque con clara alteración metabólica en la fusión PET-RM (d) que muestra hipometabolismo en la profundidad del surco frontal superior derecho. En esta localización puede observarse una sutil HYC en la secuencia T2 (a) y FLAIR (b), así como una fina línea hiperintensa en la secuencia T1 (c) rodeada por una zona hipointensa que corresponde con la hiperintensidad en T2 (a).

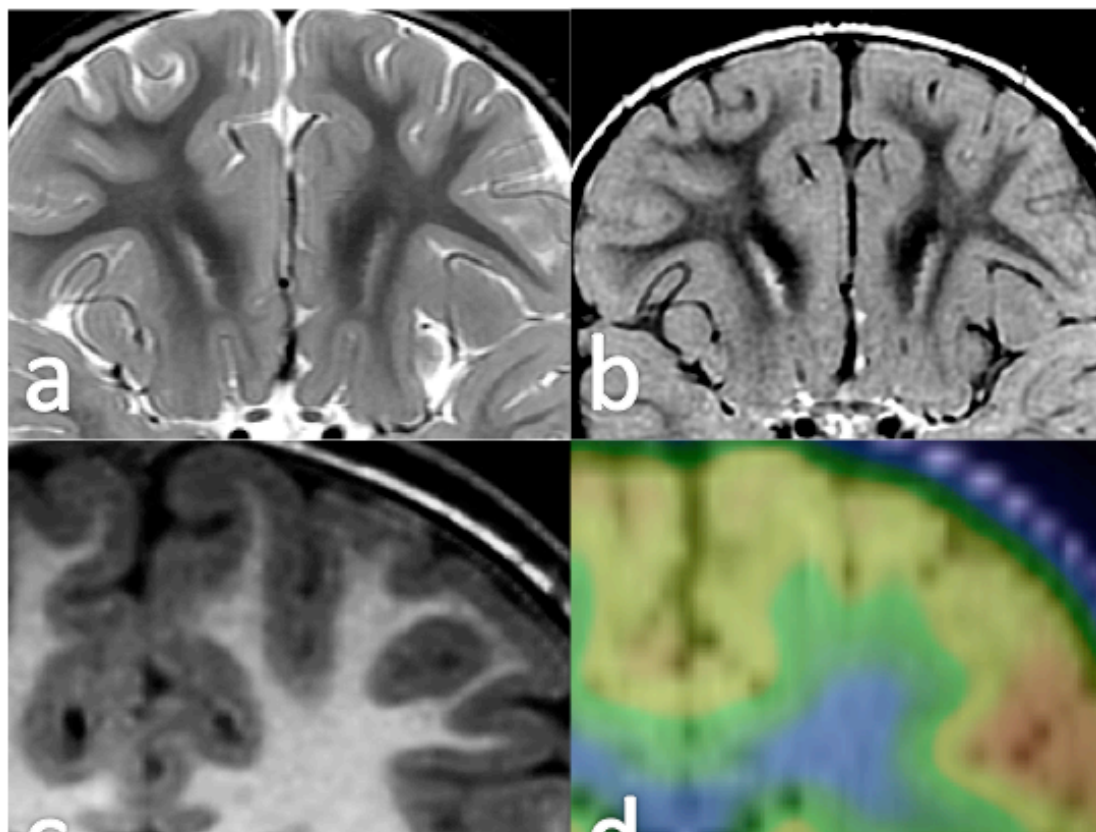


Figura 77. DCF-FS frontal izquierda interpretada como negativa en el estudio estructural. La fusión PET-RM (d) muestra disminución del metabolismo en el fondo del surco frontal superior izquierdo. El análisis retrospectivo de la RM muestra BORR en la secuencia T1 (c) y una HST en la secuencia T2 (a) y FLAIR (b).

Seguramente, la frecuencia de las DCF-FS es mayor de la considerada en la literatura, debido a la escasa sensibilidad de la imagen convencional que se ha empleado en la mayoría de los trabajos publicados. La implicación puede ser importante de cara al manejo de estas lesiones, ya que al tratarse de lesiones muy pequeñas y bien definidas, la cirugía puede restringirse al fondo del surco, sin necesidad de colocar electrodos profundos, con un resultado postquirúrgico muy bueno.

LIMITACIONES

La primera limitación, referente a la comprobación de los casos, ha sido expuesta ampliamente al principio de la discusión. Los porcentajes de detección son similares en los distintos subgrupos y el posible sesgo afectaría por igual a todas las técnicas. La ventaja principal de incluir el grupo global ha sido demostrar que utilizando la fusión PET-RM como criterio alternativo a la AP, se puede ampliar el número de sujetos y este método se puede trasladar a trabajos futuros. Además, la inclusión de 72 casos permitió estudiar un número significativo de DCF-FS, una entidad con especial interés tanto desde el punto de vista de imagen como desde el punto de vista clínico.

Una limitación que puede ser significativa es la baja calidad de imagen de algunas de las RM de 1,5T. En los criterios de exclusión no estaba previsto incluir una baja calidad en la imagen debido por ejemplo a movimientos del paciente. Se decidió incluir todos los casos que cumplieran con los criterios básicos para un protocolo de epilepsia. Retrospectivamente, a la vista de la baja sensibilidad de la RM de 1,5T en comparación con la literatura es posible que la comparación fuera más real si se eliminaran los estudios que se juzgaran de baja calidad a pesar de estar adquiridos con unos parámetros adecuados. En un estudio futuro, con un mayor número de casos comprobados, sería conveniente plantear este nuevo estudio aunque probablemente el hecho de tratarse de una muestra con abundancia de lesiones pequeñas ha sido un factor importante en la baja sensibilidad de la RM, tanto en 1,5T como en 3T, aunque en todo caso queda patente el mejor rendimiento de la RM de 3T en la detección de DCF.

Una limitación importante ha sido la escasa reproducibilidad de la disgoria entre los dos observadores, que motivó que fuera excluida del análisis, ya que, sobre todo en las DCF-FS, es un signo importante. El problema que plantea este signo radiológico es la dificultad para establecer criterios homologados entre observadores, no sólo por la subjetividad que supone decidir si un patrón giral es normal o anormal, sino por la propia variabilidad de la arquitectura cortical y la falta de una simetría entre los hemisferios cerebrales. No obstante, este aspecto ha de investigarse en futuros trabajos ya que se trata de un signo que ocasionalmente puede ser de gran valor en la detección de las DCF.

Por último, hay que mencionar otra limitación importante: la imposibilidad de realizar fusión de la RM de 1,5T y PET, debido a la falta de imágenes en formato digital. Hubiera sido interesante poder comparar el rendimiento de la fusión con PET de la RM de 1,5T y 3T, ya que esta es una cuestión que se va a plantear en el ámbito clínico. Ante una RM de 1,5T negativa, con acceso limitado a una RM de 3T pero con acceso a PET, es probable que la realización de una fusión de la RM de 1,5T con PET pueda aportar información interesante. Sobre todo sería importante valorar si la segunda lectura de la RM de 1,5T a la vista de la fusión con PET aportaría datos similares a los que se han visto con la RM de 3T. Por tanto, un planteamiento para trabajos futuros será seleccionar estudios de RM de 1,5T con un protocolo y calidad final adecuados e imagen en formato digital para fusionar con PET y comparar con los resultados de la RM de 3T.

PERSPECTIVAS

Una de las perspectivas más interesantes que se ha ido mencionando a lo largo del trabajo es la relación entre la extensión de la alteración metabólica en PET y los límites de la DCF, especialmente en las DCF tipo I, que son las que frecuentemente presentan una alteración metabólica más extensa que la lesión estructural visible en RM. Este es un problema clínico importante, ya que las lesiones extensas plantean grandes problemas para delimitar la ZE mediante electrodos profundos. Estamos realizando PET postquirúrgico a todos los casos que no han tenido coincidencia entre la RM y el PET. Aún no tenemos suficiente casuística, pero ya

hemos detectado algún caso en el que la alteración metabólica extensa se ha normalizado o ha disminuido después de la cirugía o al mejorar el estado funcional del paciente y es uno de los objetivos para próximos trabajos. En este mismo aspecto, también será importante insistir en las resecciones en bloque para poder investigar la AP de los casos en los que la resección haya incluido el área de hipometabolismo en PET cuando es más extensa que la alteración visible en RM y determinar la extensión de la DCF y relacionarla con la alteración metabólica.

Otro aspecto interesante que ha surgido en este trabajo es el ENGR en RM y AP. De nuevo, será muy importante disponer de resecciones en bloque para poder comparar los hallazgos en RM y AP. Los casos que tienen exclusivamente ENGR sin alteración de señal yuxtacortical, especialmente aquéllos con PET coincidente será muy interesante estudiarlos en profundidad, tanto para determinar con mayor fiabilidad si existen criterios de DCF tipo II en alguna localización que pudiera pasar desapercibida en una análisis más rutinario como para analizar la relación entre la alteración estructural y metabólica.

Por último, una de las perspectivas más importantes será el análisis de la evolución postquirúrgica a los dos años y los hallazgos en imagen. Sabemos que el grado de resección de la alteración visible en RM es uno de los criterios más importantes en cuanto al resultado quirúrgico. Será interesante valorar la evolución y los hallazgos de la fusión PET-RM. Por ejemplo, es probable que los casos en los que existe una coincidencia entre la alteración estructural y funcional y la resección haya sido completa tengan un buen resultado. Faltaría por saber si los casos en los que la AP informó de una DCF tipo I y en la fusión PET-RM había buena coincidencia tienen un pronóstico similar a las DCF tipo II. También en el caso de ENGR aislado ("patrón indeterminado") en los que la alteración metabólica es coincidente con la estructural sería interesante saber si la resección completa tiene el mismo pronóstico que en las DCF tipo II, independientemente del resultado histológico.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- ADAMSBAUM C, R. O., COHEN PA 1998. Focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly: histological and neuroimaging correlations. *Pediatr Radiol*, 28, 583-90.
- ADELSON, P. D., BLACK, P. M., MADSEN, J. R., KRAMER, U., ROCKOFF, M. A., RIVIELLO, J. J., HELMERS, S. L., MIKATI, M. & HOLMES, G. L. 1995. Use of subdural grids and strip electrodes to identify a seizure focus in children. *Pediatr Neurosurg*, 22, 174-80.
- AHNILIDE, J. A., ROSEN, I., LINDEN-MICKELSSON TECH, P. & KALLEN, K. 2007. Does SISCOM contribute to favorable seizure outcome after epilepsy surgery? *Epilepsia*, 48, 579-88.
- ALEXANDRE, V., JR., WALZ, R., BIANCHIN, M. M., VELASCO, T. R., TERRA-BUSTAMANTE, V. C., WICHERT-ANA, L., ARAUJO, D., JR., MACHADO, H. R., ASSIRATI, J. A., JR., CARLOTTI, C. G., JR., SANTOS, A. C., SERAFINI, L. N. & SAKAMOTO, A. C. 2006. Seizure outcome after surgery for epilepsy due to focal cortical dysplastic lesions. *Seizure*, 15, 420-7.
- ALVAREZ-LINERA, J. 2010. Magnetic resonance techniques for the brainstem. *Semin Ultrasound CT MR*, 31, 230-45.
- ANDRES, M., ANDRE, V. M., NGUYEN, S., SALAMON, N., CEPEDA, C., LEVINE, M. S., LEITE, J. P., NEDER, L., VINTERS, H. V. & MATHERN, G. W. 2005. Human cortical dysplasia and epilepsy: an ontogenetic hypothesis based on volumetric MRI and NeuN neuronal density and size measurements. *Cereb Cortex*, 15, 194-210.
- ANTEL, S. B., COLLINS, D. L., BERNASCONI, N., ANDERMANN, F., SHINGHAL, R., KEARNEY, R. E., ARNOLD, D. L. & BERNASCONI, A. 2003. Automated detection of focal cortical dysplasia lesions using computational models of their MRI characteristics and texture analysis. *Neuroimage*, 19, 1748-59.
- BARKOVICH, A. 2005. The techniques and methods in pediatric neuroimaging. In: *Pediatric neuroimaging. 4th ed. Philadelphia: Lippincott*, 1-16.
- BARKOVICH, A. J., CHUANG, S. H. & NORMAN, D. 1988. MR of neuronal migration anomalies. *AJR Am J Roentgenol*, 150, 179-87.
- BARKOVICH, A. J. & KUZNIECKY, R. I. 1996. Neuroimaging of focal malformations of cortical development. *J Clin Neurophysiol*, 13, 481-94.
- BARKOVICH, A. J., KUZNIECKY, R. I., BOLLEN, A. W. & GRANT, P. E. 1997. Focal transmantle dysplasia: a specific malformation of cortical development. *Neurology*, 49, 1148-52.
- BARKOVICH, A. J., KUZNIECKY, R. I., DOBYNS, W. B., JACKSON, G. D., BECKER, L. E. & EVRARD, P. 1996. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics*, 27, 59-63.
- BARKOVICH, A. J., KUZNIECKY, R. I., JACKSON, G. D., GUERRINI, R. & DOBYNS, W. B. 2005. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*, 65, 1873-87.
- BARKOVICH, A. J., ROWLEY, H. A. & ANDERMANN, F. 1995. MR in partial epilepsy: value of high-resolution volumetric techniques. *AJNR Am J Neuroradiol*, 16, 339-43.

- BARRINGTON, S. F., KOUTROUMANIDIS, M., AGATHONIKOU, A., MARSDEN, P. K., BINNIE, C. D., POLKEY, C. E., MAISEY, M. N. & PANAYIOTOPOULOS, C. P. 1998. Clinical value of "ictal" FDG-positron emission tomography and the routine use of simultaneous scalp EEG studies in patients with intractable partial epilepsies. *Epilepsia*, 39, 753-66.
- BARTH, P. G. 1987. Disorders of neuronal migration. *Can J Neurol Sci*, 14, 1-16.
- BAST, T., OEZKAN, O., RONA, S., STIPPICH, C., SEITZ, A., RUPP, A., FAUSER, S., ZENTNER, J., RATING, D. & SCHERG, M. 2004. EEG and MEG source analysis of single and averaged interictal spikes reveals intrinsic epileptogenicity in focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 45, 621-31.
- BAST, T., RAMANTANI, G., SEITZ, A. & RATING, D. 2006. Focal cortical dysplasia: prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults. *Acta Neurol Scand*, 113, 72-81.
- BASTOS, A. C., COMEAU, R. M., ANDERMANN, F., MELANSON, D., CENDES, F., DUBEAU, F., FONTAINE, S., TAMPIERI, D. & OLIVIER, A. 1999. Diagnosis of subtle focal dysplastic lesions: curvilinear reformatting from three-dimensional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 46, 88-94.
- BAUTISTA, J. F., FOLDVARY-SCHAEFER, N., BINGAMAN, W. E. & LUDERS, H. O. 2003. Focal cortical dysplasia and intractable epilepsy in adults: clinical, EEG, imaging, and surgical features. *Epilepsy Res*, 55, 131-6.
- BECKER, A. J., BLUMCKE, I., URBACH, H., HANS, V. & MAJORES, M. 2006. Molecular neuropathology of epilepsy-associated glioneuronal malformations. *J Neuropathol Exp Neurol*, 65, 99-108.
- BENEDEK, K., JUHASZ, C., CHUGANI, D. C., MUZIK, O. & CHUGANI, H. T. 2006. Longitudinal changes in cortical glucose hypometabolism in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol*, 21, 26-31.
- BERG, A. T., VICKREY, B. G., LANGFITT, J. T., SPERLING, M. R., WALCZAK, T. S., SHINNAR, S., BAZIL, C. W., PACIA, S. V. & SPENCER, S. S. 2003. The multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. *Epilepsia*, 44, 1425-33.
- BERGIN, P. S., FISH, D. R., SHORVON, S. D., OATRIDGE, A., DESOUSA, N. M. & BYDDER, G. M. 1995. Magnetic resonance imaging in partial epilepsy: additional abnormalities shown with the fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58, 439-43.
- BERNASCONI, A. 2004. Quantitative MR imaging of the neocortex. *Neuroimaging Clin N Am*, 14, 425-36, viii.
- BERNASCONI, A., ANTEL, S. B., COLLINS, D. L., BERNASCONI, N., OLIVIER, A., DUBEAU, F., PIKE, G. B., ANDERMANN, F. & ARNOLD, D. L. 2001. Texture analysis and morphological processing of magnetic resonance imaging assist detection of focal cortical dysplasia in extra-temporal partial epilepsy. *Ann Neurol*, 49, 770-5.
- BERNASCONI, A., BERNASCONI, N., BERNHARDT, B. C. & SCHRADER, D. 2011. Advances in MRI for 'cryptogenic' epilepsies. *Nat Rev Neurol*, 7, 99-108.
- BESSON, P., ANDERMANN, F., DUBEAU, F. & BERNASCONI, A. 2008. Small focal cortical dysplasia lesions are located at the bottom of a deep sulcus. *Brain*, 131, 3246-55.

- BITTAR, R. G., ROSENFELD, J. V., KLUG, G. L., HOPKINS, I. J. & HARVEY, A. S. 2002. Resective surgery in infants and young children with intractable epilepsy. *J Clin Neurosci*, 9, 142-6.
- BITTIGAU, P., SIFRINGER, M., GENZ, K., REITH, E., POSPISCHIL, D., GOVINDARAJALU, S., DZIETKO, M., PESDITSCHKE, S., MAI, I., DIKRANIAN, K., OLNEY, J. W. & IKONOMIDOU, C. 2002. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 15089-94.
- BLEASEL A, L. H. 2000. Tonic seizures. In: *Luders H, Noachtar S, editors. Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology. Churchill Livingstone*, 389–411.
- BLUMCKE, I. 2009. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. *Epilepsy Behav*, 15, 34-9.
- BLUMCKE, I., PIEPER, T., PAULI, E., HILDEBRANDT, M., KUDERNATSCH, M., WINKLER, P., KARLMEIER, A. & HOLTHAUSEN, H. 2010. A distinct variant of focal cortical dysplasia type I characterised by magnetic resonance imaging and neuropathological examination in children with severe epilepsies. *Epileptic Disord*, 12, 172-80.
- BLUMCKE, I., THOM, M., ARONICA, E., ARMSTRONG, D. D., VINTERS, H. V., PALMINI, A., JACQUES, T. S., AVANZINI, G., BARKOVICH, A. J., BATTAGLIA, G., BECKER, A., CEPEDA, C., CENDES, F., COLOMBO, N., CRINO, P., CROSS, J. H., DELALANDE, O., DUBEAU, F., DUNCAN, J., GUERRINI, R., KAHANE, P., MATHERN, G., NAJM, I., OZKARA, C., RAYBAUD, C., REPRESA, A., ROPER, S. N., SALAMON, N., SCHULZE-BONHAGE, A., TASSI, L., VEZZANI, A. & SPREAFICO, R. 2011. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*, 52, 158-74.
- BLUMCKE, I., VINTERS, H. V., ARMSTRONG, D., ARONICA, E., THOM, M. & SPREAFICO, R. 2009. Malformations of cortical development and epilepsies: neuropathological findings with emphasis on focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord*, 11, 181-93.
- BOCTI, C., ROBITAILLE, Y., DIADORI, P., LORTIE, A., MERCIER, C., BOUTHILLIER, A. & CARMANT, L. 2003. The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. *Neurology*, 60, 191-5.
- BONILHA, L., MONTENEGRO, M. A., RORDEN, C., CASTELLANO, G., GUERREIRO, M. M., CENDES, F. & LI, L. M. 2006. Voxel-based morphometry reveals excess gray matter concentration in patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 47, 908-15.
- BRIELLMANN, R. S., PELL, G. S., WELLARD, R. M., MITCHELL, L. A., ABBOTT, D. F. & JACKSON, G. D. 2003. MR imaging of epilepsy: state of the art at 1.5 T and potential of 3 T. *Epileptic Disord*, 5, 3-20.
- BRODIE, M. J. & DICHTER, M. A. 1996. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med*, 334, 168-75.
- BRONEN, R. A., FULBRIGHT, R. K., SPENCER, S. S., SPENCER, D. D., KIM, J. H. & LANGE, R. C. 1997a. Economic impact of replacing CT with MR imaging for refractory epilepsy. *Magn Reson Imaging*, 15, 857-62.

- BRONEN, R. A., SPENCER, D. D. & FULBRIGHT, R. K. 2000. Cerebrospinal fluid cleft with cortical dimple: MR imaging marker for focal cortical dysgenesis. *Radiology*, 214, 657-63.
- BRONEN, R. A., VIVES, K. P., KIM, J. H., FULBRIGHT, R. K., SPENCER, S. S. & SPENCER, D. D. 1997b. Focal cortical dysplasia of Taylor, balloon cell subtype: MR differentiation from low-grade tumors. *American Journal of Neuroradiology*, 18, 1141-51.
- BRUGGEMANN, J. M., WILKE, M., SOM, S. S., BYE, A. M., BLEASEL, A. & LAWSON, J. A. 2007. Voxel-based morphometry in the detection of dysplasia and neoplasia in childhood epilepsy: combined grey/white matter analysis augments detection. *Epilepsy Res*, 77, 93-101.
- BYSTRON, I., BLAKEMORE, C. & RAKIC, P. 2008. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci*, 9, 110-22.
- CASSE, R., ROWE, C. C., NEWTON, M., BERLANGIERI, S. U. & SCOTT, A. M. 2002. Positron emission tomography and epilepsy. *Mol Imaging Biol*, 4, 338-51.
- CAVINESS, V. S., JR. 1975. Mechanical model of brain convolutional development. *Science*, 189, 18-21.
- CENDES, F., COOK, M. J., WATSON, C., ANDERMANN, F., FISH, D. R., SHORVON, S. D., BERGIN, P., FREE, S., DUBEAU, F. & ARNOLD, D. L. 1995. Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. *Neurology*, 45, 2058-64.
- CEPEDA, C., ANDRE, V. M., WU, N., YAMAZAKI, I., UZGIL, B., VINTERS, H. V., LEVINE, M. S. & MATHERN, G. W. 2007. Immature neurons and GABA networks may contribute to epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia. *Epilepsia*, 48 Suppl 5, 79-85.
- CEPEDA, C., HURST, R. S., FLORES-HERNANDEZ, J., HERNANDEZ-ECHEAGARAY, E., KLAPSTEIN, G. J., BOYLAN, M. K., CALVERT, C. R., JOCOY, E. L., NGUYEN, O. K., ANDRE, V. M., VINTERS, H. V., ARIANO, M. A., LEVINE, M. S. & MATHERN, G. W. 2003. Morphological and electrophysiological characterization of abnormal cell types in pediatric cortical dysplasia. *J Neurosci Res*, 72, 472-86.
- CHABARDES, S., KAHANE, P., MINOTTI, L., TASSI, L., GRAND, S., HOFFMANN, D. & BENABID, A. L. 2005. The temporopolar cortex plays a pivotal role in temporal lobe seizures. *Brain*, 128, 1818-31.
- CHAMBERLAIN, W. A., COHEN, M. L., GYURE, K. A., KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B. K., PERRY, A., POWELL, S. Z., QIAN, J., STAUGAITIS, S. M. & PRAYSON, R. A. 2009. Interobserver and intraobserver reproducibility in focal cortical dysplasia (malformations of cortical development). *Epilepsia*, 50, 2593-8.
- CHAN, S., CHIN, S. S., NORDLI, D. R., GOODMAN, R. R., DELAPAZ, R. L. & PEDLEY, T. A. 1998. Prospective magnetic resonance imaging identification of focal cortical dysplasia, including the non-balloon cell subtype. *Ann Neurol*, 44, 749-57.
- CHASSOUX, F., DEVAUX, B., LANDRE, E., TURAK, B., NATAF, F., VARLET, P., CHODKIEWICZ, J. P. & DAUMAS-DUPORT, C. 2000. Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain*, 123 (Pt 8), 1733-51.

- CHASSOUX F, L. E., MELLERIO C, TURAK B, MANN M, DAUMAS-DUPORT C, CHIRON C, DEVAUX B 2012. Type II focal cortical dysplasia: Electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. *Epilepsia*, 53, 349-58.
- CHASSOUX, F., RODRIGO, S., SEMAH, F., BEUVON, F., LANDRE, E., DEVAUX, B., TURAK, B., MELLERIO, C., MEDER, J. F., ROUX, F. X., DAUMAS-DUPORT, C., MERLET, P., DULAC, O. & CHIRON, C. 2010. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology*, 75, 2168-75.
- CHUANG, N. A., OTSUBO, H. & CHUANG, S. H. 2002. Magnetic resonance imaging in pediatric epilepsy. *Top Magn Reson Imaging*, 13, 39-60.
- CHUGANI, H. T., RINTAHAKA, P. J. & SHEWMON, D. A. 1994. Ictal patterns of cerebral glucose utilization in children with epilepsy. *Epilepsia*, 35, 813-22.
- CHUGANI, H. T., SHEWMON, D. A., KHANNA, S. & PHELPS, M. E. 1993a. Interictal and postictal focal hypermetabolism on positron emission tomography. *Pediatr Neurol*, 9, 10-5.
- CHUGANI, H. T., SHEWMON, D. A., SHIELDS, W. D., SANKAR, R., COMAIR, Y., VINTERS, H. V. & PEACOCK, W. J. 1993b. Surgery for intractable infantile spasms: neuroimaging perspectives. *Epilepsia*, 34, 764-71.
- CHUNG, C. K., LEE, S. K. & KIM, K. J. 2005. Surgical outcome of epilepsy caused by cortical dysplasia. *Epilepsia*, 46 Suppl 1, 25-9.
- COHEN-GADOL, A. A., OZDUMAN, K., BRONEN, R. A., KIM, J. H. & SPENCER, D. D. 2004. Long-term outcome after epilepsy surgery for focal cortical dysplasia. *J Neurosurg*, 101, 55-65.
- COLLIOT, O., ANTEL, S. B., NAESSENS, V. B., BERNASCONI, N. & BERNASCONI, A. 2006a. In vivo profiling of focal cortical dysplasia on high-resolution MRI with computational models. *Epilepsia*, 47, 134-42.
- COLLIOT, O., BERNASCONI, N., KHALILI, N., ANTEL, S. B., NAESSENS, V. & BERNASCONI, A. 2006b. Individual voxel-based analysis of gray matter in focal cortical dysplasia. *Neuroimage*, 29, 162-71.
- COLOMBO N, S. N., RAYBAUD C, OZKARA C, BARKOVICH AJ 2009. Imaging of malformations of cortical development. *Epileptic Disord*, 11, 194-205.
- COLOMBO, N., TASSI, L., GALLI, C., CITTERIO, A., LO RUSSO, G., SCIALFA, G. & SPREAFICO, R. 2003. Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24, 724-33.
- CONVERS, P., BIERME, T., RYVLIN, P., REVOL, M., FISCHER, C., FROMENT, J. C. & MAUGUIERE, F. 1990. [Contribution of magnetic resonance imaging in 100 cases of refractory partial epilepsy with normal CT scans]. *Rev Neurol (Paris)*, 146, 330-7.
- COSSU, M., CARDINALE, F., CASTANA, L., NOBILI, L., SARTORI, I. & LO RUSSO, G. 2006. Stereo-EEG in children. *Childs Nerv Syst*, 22, 766-78.
- COSSU, M., LO RUSSO, G., FRANCIONE, S., MAI, R., NOBILI, L., SARTORI, I., TASSI, L., CITTERIO, A., COLOMBO, N., BRAMERIO, M., GALLI, C., CASTANA, L. & CARDINALE, F. 2008. Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures. *Epilepsia*, 49, 65-72.

- CRINO, P. B., MIYATA, H. & VINTERS, H. V. 2002. Neurodevelopmental disorders as a cause of seizures: neuropathologic, genetic, and mechanistic considerations. *Brain Pathol*, 12, 212-33.
- CROSS, J. H. 2002. Epilepsy surgery in childhood. *Epilepsia*, 43 Suppl 3, 65-70.
- CROSS, J. H., JAYAKAR, P., NORDLI, D., DELALANDE, O., DUCHOWNY, M., WIESER, H. G., GUERRINI, R. & MATHERN, G. W. 2006. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*, 47, 952-9.
- CZOCHANSKA, J., LANGNER-TYSZKA, B., LOSIOWSKI, Z. & SCHMIDT-SIDOR, B. 1994. Children who develop epilepsy in the first year of life: a prospective study. *Dev Med Child Neurol*, 36, 345-50.
- DE JONG, B. M., VAN DE HOEVEN, J. H., PRUIM, J., MEERTENS, J. H. & VAN DER NAALT, J. 2008. Cortico-thalamic activation in generalized status epilepticus, a PET study. *Clin Neurol Neurosurg*, 110, 182-5.
- DEHAY, C. & KENNEDY, H. 2007. Cell-cycle control and cortical development. *Nat Rev Neurosci*, 8, 438-50.
- DETRE, J. A. 2004. fMRI: applications in epilepsy. *Epilepsia*, 45 Suppl 4, 26-31.
- DEVOUS, M. D., SR., THISTED, R. A., MORGAN, G. F., LEROY, R. F. & ROWE, C. C. 1998. SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. *J Nucl Med*, 39, 285-93.
- DONG, C., SRIRAM, S., DELBEKE, D., AL-KAYLANI, M., ARAIN, A. M., SINGH, P., MCLEAN, M. J. & ABOU-KHALIL, B. 2009. Aphasic or amnesic status epilepticus detected on PET but not EEG. *Epilepsia*, 50, 251-5.
- DRZEZGA, A., ARNOLD, S., MINOSHIMA, S., NOACHTAR, S., SZECSEI, J., WINKLER, P., ROMER, W., TATSCH, K., WEBER, W. & BARTENSTEIN, P. 1999. 18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis. *J Nucl Med*, 40, 737-46.
- DUCHOWNY, M., JAYAKAR, P., RESNICK, T., HARVEY, A. S., ALVAREZ, L., DEAN, P., GILMAN, J., YAYLALI, I., MORRISON, G., PRATS, A., ALTMAN, N., BIRCHANSKY, S. & BRUCE, J. 1998. Epilepsy surgery in the first three years of life. *Epilepsia*, 39, 737-43.
- DUNCAN, J. S. 1997. Imaging and epilepsy. *Brain*, 120 (Pt 2), 339-77.
- DUNCAN, J. S. 1999. Positron emission tomography receptor studies. *Adv Neurol*, 79, 893-9.
- DUNCAN, J. S. 2002. Neuroimaging for epilepsy: quality and not just quantity is important. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73, 612-3.
- DUPONT, P., VAN PAESSCHEN, W., PALMINI, A., AMBAYI, R., VAN LOON, J., GOFFIN, J., WECKHUYSEN, S., SUNAERT, S., THOMAS, B., DEMAEREL, P., SCIOT, R., BECKER, A. J., VANBILLOEN, H., MORTELMANS, L. & VAN LAERE, K. 2006. Ictal perfusion patterns associated with single MRI-visible focal dysplastic lesions: implications for the noninvasive delineation of the epileptogenic zone. *Epilepsia*, 47, 1550-7.
- ELSTER, A. D. & MIRZA, W. 1991. MR imaging in chronic partial epilepsy: role of contrast enhancement. *AJNR Am J Neuroradiol*, 12, 165-70.
- ENGEL JJ, V. P., RASMUSSEN TB, OJEMAN LM 1993. Outcome to respect to epileptic seizures. In: *Engel JJ, ed Surgical treatment of the epilepsies Raven Press*, 609-621.

- ENGEL, J., JR. 1993. Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies (1992). *Neurology*, 43, 1612-7.
- ENGEL, J., JR. 1996. Surgery for seizures. *N Engl J Med*, 334, 647-52.
- ENGLLOT, D. J., WANG, D. D., ROLSTON, J. D., SHIH, T. T. & CHANG, E. F. 2012. Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*, 116, 1042-8.
- FAUSER, S., BAST, T., ALTENMULLER, D. M., SCHULTE-MONTING, J., STROBL, K., STEINHOFF, B. J., ZENTNER, J. & SCHULZE-BONHAGE, A. 2008. Factors influencing surgical outcome in patients with focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 103-5.
- FAUSER, S., HUPPERTZ, H. J., BAST, T., STROBL, K., PANTAZIS, G., ALTENMUELLER, D. M., FEIL, B., RONA, S., KURTH, C., RATING, D., KORINTHENBERG, R., STEINHOFF, B. J., VOLK, B. & SCHULZE-BONHAGE, A. 2006. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain*, 129, 1907-16.
- FAUSER, S., SCHULZE-BONHAGE, A., HONEGGER, J., CARMONA, H., HUPPERTZ, H. J., PANTAZIS, G., RONA, S., BAST, T., STROBL, K., STEINHOFF, B. J., KORINTHENBERG, R., RATING, D., VOLK, B. & ZENTNER, J. 2004. Focal cortical dysplasias: surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. *Brain*, 127, 2406-18.
- FOCKE, N. K., BONELLI, S. B., YOGARAJAH, M., SCOTT, C., SYMMS, M. R. & DUNCAN, J. S. 2009. Automated normalized FLAIR imaging in MRI-negative patients with refractory focal epilepsy. *Epilepsia*, 50, 1484-90.
- FOLDVARY, N., KLEM, G., HAMMEL, J., BINGAMAN, W., NAJM, I. & LUDERS, H. 2001. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology*, 57, 2022-8.
- FUKUDA, M., MASUDA, H., HONMA, J., KAMEYAMA, S. & TANAKA, R. 2006. Ictal SPECT analyzed by three-dimensional stereotactic surface projection in frontal lobe epilepsy patients. *Epilepsy Res*, 68, 95-102.
- GARBELLI, R., MERONI, A., MAGNAGHI, G., BEOLCHI, M. S., FERRARIO, A., TASSI, L., BRAMERIO, M. & SPREAFICO, R. 2006. Architectural (Type IA) focal cortical dysplasia and parvalbumin immunostaining in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 47, 1074-8.
- GARBELLI, R., ZUCCA, I., MILESI, G., MASTROPIETRO, A., D'INCERTI, L., TASSI, L., COLOMBO, N., MARRAS, C., VILLANI, F., MINATI, L. & SPREAFICO, R. 2011. Combined 7-T MRI and histopathologic study of normal and dysplastic samples from patients with TLE. *Neurology*, 76, 1177-85.
- GOFFIN, K., DEDEURWAERDERE, S., VAN LAERE, K. & VAN PAESSCHEN, W. 2008. Neuronuclear assessment of patients with epilepsy. *Semin Nucl Med*, 38, 227-39.
- GRANT, P. E., BARKOVICH, A. J., WALD, L. L., DILLON, W. P., LAXER, K. D. & VIGNERON, D. B. 1997. High-resolution surface-coil MR of cortical lesions in medically refractory epilepsy: a prospective study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 18, 291-301.
- GRIFFITHS, P. D., COLEY, S. C., CONNOLLY, D. J., HODGSON, T., ROMANOWSKI, C. A., WIDJAJA, E., DARWENT, G. & WILKINSON, I. D. 2005. MR imaging of patients

- with localisation-related seizures: initial experience at 3.0T and relevance to the NICE guidelines. *Clin Radiol*, 60, 1090-9.
- GUPTA, A., RAJA, S., KOTAGAL, P., LACHHWANI, D., WYLLIE, E. & BINGAMAN, W. B. 2004. Ictal SPECT in children with partial epilepsy due to focal cortical dysplasia. *Pediatr Neurol*, 31, 89-95.
- HADER, W. J., MACKAY, M., OTSUBO, H., CHITOKU, S., WEISS, S., BECKER, L., SNEAD, O. C., 3RD & RUTKA, J. T. 2004. Cortical dysplastic lesions in children with intractable epilepsy: role of complete resection. *J Neurosurg*, 100, 110-7.
- HARVEY, A. S., BOWE, J. M., HOPKINS, I. J., SHIELD, L. K., COOK, D. J. & BERKOVIC, S. F. 1993. Ictal 99mTc-HMPAO single photon emission computed tomography in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 34, 869-77.
- HARVEY, A. S., CROSS, J. H., SHINNAR, S. & MATHERN, B. W. 2008. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*, 49, 146-55.
- HAUSER, W. A. & KURLAND, L. T. 1975. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia*, 16, 1-66.
- HAZRATI, L. N., KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B. K., HANDLER, M. H., SMITH, M. L., OCHI, A., OTSUBO, H., RUTKA, J. T., GO, C., WEISS, S., HAWKINS, C.E. 2008. Astrocytic inclusions in epilepsy: expanding the spectrum of filaminopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*, 67, 669-76.
- HENRY, T. R. & VAN HEERTUM, R. L. 2003. Positron emission tomography and single photon emission computed tomography in epilepsy care. *Semin Nucl Med*, 33, 88-104.
- HILDEBRANDT, M., PIEPER, T., WINKLER, P., KOLODZIEJCZYK, D., HOLTHAUSEN, H. & BLUMCKE, I. 2005. Neuropathological spectrum of cortical dysplasia in children with severe focal epilepsies. *Acta Neuropathol*, 110, 1-11.
- HOFMAN, P. A., FITT, G. J., HARVEY, A. S., KUZNIECKY, R. I. & JACKSON, G. 2011. Bottom-of-sulcus dysplasia: imaging features. *AJR Am J Roentgenol*, 196, 881-5.
- HOLMES, M. D., KUTSY, R. L., OJEMANN, G. A., WILENSKY, A. J. & OJEMANN, L. M. 2000. Interictal, unifocal spikes in refractory extratemporal epilepsy predict ictal origin and postsurgical outcome. *Clin Neurophysiol*, 111, 1802-8.
- HUPPERTZ, H. J., GRIMM, C., FAUSER, S., KASSUBEK, J., MADER, I., HOCHMUTH, A., SPREER, J. & SCHULZE-BONHAGE, A. 2005. Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. *Epilepsy Res*, 67, 35-50.
- HUPPERTZ, H. J., KASSUBEK, J., ALTENMULLER, D. M., BREYER, T. & FAUSER, S. 2008. Automatic curvilinear reformatting of three-dimensional MRI data of the cerebral cortex. *Neuroimage*, 39, 80-6.
- HUTTENLOCHER, P. R. & HAPKE, R. J. 1990. A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol*, 28, 699-705.
- HWANG SI, K. J., PARK SW, HAN MH, YU IK, LEE SH, LEE DS, LEE SK, CHUNG CK, CHANG KH 2001. Comparative analysis of MR imaging, positron emission tomography, and ictal single-photon emission CT in patients with neocortical epilepsy. *AJNR*, 22, 937-46.

- IBRAHIM, T. S., LEE, R., BAERTLEIN, B. A. & ROBITAILLE, P. M. 2001. B1 field homogeneity and SAR calculations for the birdcage coil. *Phys Med Biol*, 46, 609-19.
- ILAE, N. C. 1997. ILAE Neuroimaging Commission Recommendations for Neuroimaging of Patients with Epilepsy ILAE Neuroimaging Commission. *Epilepsia*, 38, 1-2.
- INGLESE, M., SPINDLER, M., BABB, J. S., SUNENSHINE, P., LAW, M. & GONEN, O. 2006. Field, coil, and echo-time influence on sensitivity and reproducibility of brain proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27, 684-8.
- INOUE, Y., NEMOTO, Y., MURATA, R., TASHIRO, T., SHAKUDO, M., KOHNO, K., MATSUOKA, O. & MOCHIZUKI, K. 1998. CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis. *Brain Dev*, 20, 209-21.
- JAYAKAR, P., DUNOYER, C., DEAN, P., RAGHEB, J., RESNICK, T., MORRISON, G., BHATIA, S. & DUCHOWNY, M. 2008. Epilepsy surgery in patients with normal or nonfocal MRI scans: integrative strategies offer long-term seizure relief. *Epilepsia*, 49, 758-64.
- JUHASZ, C., CHUGANI, D. C., MUZIK, O., WATSON, C., SHAH, J., SHAH, A. & CHUGANI, H. T. 2000. Is epileptogenic cortex truly hypometabolic on interictal positron emission tomography? *Ann Neurol*, 48, 88-96.
- JUHASZ, C., CHUGANI, D. C., PADHYE, U. N., MUZIK, O., SHAH, A., ASANO, E., MANGNER, T. J., CHAKRABORTY, P. K., SOOD, S. & CHUGANI, H. T. 2004. Evaluation with alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography for reoperation after failed epilepsy surgery. *Epilepsia*, 45, 124-30.
- KAIBORIBOON, K., LOWE, V. J., CHANTARUJIKAPONG, S. I. & HOGAN, R. E. 2002. The usefulness of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI in single- and dual-headed SPECT cameras in partial epilepsy. *Epilepsia*, 43, 408-14.
- KASSUBEK, J., HUPPERTZ, H. J., SPREER, J. & SCHULZE-BONHAGE, A. 2002. Detection and localization of focal cortical dysplasia by voxel-based 3-D MRI analysis. *Epilepsia*, 43, 596-602.
- KERFOOT, C., VINTERS, H. V. & MATHERN, G. W. 1999. Cerebral cortical dysplasia: giant neurons show potential for increased excitation and axonal plasticity. *Dev Neurosci*, 21, 260-70.
- KIM, D. W., KIM, S., PARK, S. H., CHUNG, C. K. & LEE, S. K. 2012. Comparison of MRI features and surgical outcome among the subtypes of focal cortical dysplasia. *Seizure*, 21, 789-94.
- KIM, D. W., LEE, S. K., CHU, K., PARK, K. I., LEE, S. Y., LEE, C. H., CHUNG, C. K., CHOE, G. & KIM, J. Y. 2009. Predictors of surgical outcome and pathologic considerations in focal cortical dysplasia. *Neurology*, 72, 211-6.
- KIM, S. K., NA, D. G., BYUN, H. S., KIM, S. E., SUH, Y. L., CHOI, J. Y., YOON, H. K. & HAN, B. K. 2000. Focal cortical dysplasia: comparison of MRI and FDG-PET. *J Comput Assist Tomogr*, 24, 296-302.
- KIM, Y. H., KANG, H. C., KIM, D. S., KIM, S. H., SHIM, K. W., KIM, H. D. & LEE, J. S. 2011. Neuroimaging in identifying focal cortical dysplasia and prognostic factors in pediatric and adolescent epilepsy surgery. *Epilepsia*, 52, 722-7.
- KING, M. A., NEWTON, M. R., JACKSON, G. D., FITT, G. J., MITCHELL, L. A., SILVAPULLE, M. J. & BERKOVIC, S. F. 1998. Epileptology of the first-seizure

- presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet*, 352, 1007-11.
- KLOSS, S., PIEPER, T., PANNEK, H., HOLTHAUSEN, H. & TUXHORN, I. 2002. Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD): results of long-term seizure outcome. *Neuropediatrics*, 33, 21-6.
- KNAKE, S., TRIANTAFYLLOU, C., WALD, L. L., WIGGINS, G., KIRK, G. P., LARSSON, P. G., STUFFLEBEAM, S. M., FOLEY, M. T., SHIRAISHI, H., DALE, A. M., HALGREN, E. & GRANT, P. E. 2005. 3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study. *Neurology*, 65, 1026-31.
- KRAL, T., CLUSMANN, H., BLUMCKE, I., FIMMERS, R., OSTERTUN, B., KURTHEN, M. & SCHRAMM, J. 2003. Outcome of epilepsy surgery in focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 183-8.
- KRATIMENOS, G. P., THOMAS, D. G., SHORVON, S. D. & FISH, D. R. 1993. Stereotactic insertion of intracerebral electrodes in the investigation of epilepsy. *Br J Neurosurg*, 7, 45-52.
- KRSEK, P., JAHODOVA, A., MATON, B., JAYAKAR, P., DEAN, P., KORMAN, B., REY, G., DUNOYER, C., VINTERS, H. V., RESNICK, T. & DUCHOWNY, M. 2010. Low-grade focal cortical dysplasia is associated with prenatal and perinatal brain injury. *Epilepsia*, 51, 2440-8.
- KRSEK, P., MATON, B., JAYAKAR, P., DEAN, P., KORMAN, B., REY, G., DUNOYER, C., PACHECO-JACOME, E., MORRISON, G., RAGHEB, J., VINTERS, H. V., RESNICK, T. & DUCHOWNY, M. 2009a. Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology*, 72, 217-23.
- KRSEK, P., MATON, B., KORMAN, B., PACHECO-JACOME, E., JAYAKAR, P., DUNOYER, C., REY, G., MORRISON, G., RAGHEB, J., VINTERS, H. V., RESNICK, T. & DUCHOWNY, M. 2008. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol*, 63, 758-69.
- KRSEK, P., PIEPER, T., KARLMEIER, A., HILDEBRANDT, M., KOLODZIEJCZYK, D., WINKLER, P., PAULI, E., BLUMCKE, I. & HOLTHAUSEN, H. 2009b. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia*, 50, 125-37.
- KUBA, R., TYRLIKOVA, I., CHRASTINA, J., SLANA, B., PAZOURKOVA, M., HEMZA, J., BRAZDIL, M., NOVAK, Z., HERMANOVA, M. & REKTOR, I. 2011. "MRI-negative PET-positive" temporal lobe epilepsy: invasive EEG findings, histopathology, and postoperative outcomes. *Epilepsy Behav*, 22, 537-41.
- KUZNIECKY, R., GARCIA, J. H., FAUGHT, E. & MORAWETZ, R. B. 1991. Cortical dysplasia in temporal lobe epilepsy: magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol*, 29, 293-8.
- KUZNIECKY, R., MURRO, A., KING, D., MORAWETZ, R., SMITH, J., POWERS, R., YAGHMAI, F., FAUGHT, E., GALLAGHER, B. & SNEAD, O. C. 1993. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology*, 43, 681-7.
- KUZNIECKY, R. I. 1994. Magnetic resonance imaging in developmental disorders of the cerebral cortex. *Epilepsia*, 35 Suppl 6, S44-56.
- KWAN, P. & BRODIE, M. J. 2000. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 342, 314-9.

- LA FOUGERE, C., ROMINGER, A., FORSTER, S., GEISLER, J. & BARTENSTEIN, P. 2009. PET and SPECT in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav*, 15, 50-5.
- LAMPARELLO, P., BAYBIS, M., POLLARD, J., HOL, E. M., EISENSTAT, D. D., ARONICA, E. & CRINO, P. B. 2007. Developmental lineage of cell types in cortical dysplasia with balloon cells. *Brain*, 130, 2267-76.
- LAURENT, A. & ARZIMANOGLOU, A. 2006. Cognitive impairments in children with nonidiopathic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 47 Suppl 2, 99-102.
- LAWSON, J. A., BIRCHANSKY, S., PACHECO, E., JAYAKAR, P., RESNICK, T. J., DEAN, P. & DUCHOWNY, M. S. 2005. Distinct clinicopathologic subtypes of cortical dysplasia of Taylor. *Neurology*, 64, 55-61.
- LAWSON, J. A., O'BRIEN, T. J., BLEASEL, A. F., HAINDL, W., VOGRIN, S., COOK, M. J. & BYE, A. M. 2000. Evaluation of SPECT in the assessment and treatment of intractable childhood epilepsy. *Neurology*, 55, 1391-3.
- LEE, A., MALDONADO, M., BAYBIS, M., WALSH, C. A., SCHEITHAUER, B., YEUNG, R., PARENT, J., WEINER, H. L. & CRINO, P. B. 2003. Markers of cellular proliferation are expressed in cortical tubers. *Ann Neurol*, 53, 668-73.
- LEE, B. C. & GAWLER, J. 1978. Tuberous sclerosis. Comparison of computed tomography and conventional neuroradiology. *Radiology*, 127, 403-7.
- LEE, B. C., SCHMIDT, R. E., HATFIELD, G. A., BOURGEOIS, B. & PARK, T. S. 1998. MRI of focal cortical dysplasia. *Neuroradiology*, 40, 675-83.
- LEE, J. J., LEE, S. K., LEE, S. Y., PARK, K. I., KIM, D. W., LEE, D. S., CHUNG, C. K. & NAM, H. W. 2008. Frontal lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical outcomes and diagnostic modalities. *Seizure*, 17, 514-23.
- LEE, S. K., CHOE, G., HONG, K. S., NAM, H. W., KIM, J. Y., CHUNG, C. K., LEE, D. S. & CHANG, K. H. 2001. Neuroimaging findings of cortical dyslamination with cytomegaly. *Epilepsia*, 42, 850-6.
- LEE, S. K., KIM, D. I., MORI, S., KIM, J., KIM, H. D., HEO, K. & LEE, B. I. 2004. Diffusion tensor MRI visualizes decreased subcortical fiber connectivity in focal cortical dysplasia. *Neuroimage*, 22, 1826-9.
- LEE, S. K., LEE, S. Y., KIM, K. K., HONG, K. S., LEE, D. S. & CHUNG, C. K. 2005. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol*, 58, 525-32.
- LEE, S. K., LEE, S. Y., YUN, C. H., LEE, H. Y., LEE, J. S. & LEE, D. S. 2006. Ictal SPECT in neocortical epilepsies: clinical usefulness and factors affecting the pattern of hyperperfusion. *Neuroradiology*, 48, 678-84.
- LEIPHART, J. W., PEACOCK, W. J. & MATHERN, G. W. 2001. Lobar and multilobar resections for medically intractable pediatric epilepsy. *Pediatr Neurosurg*, 34, 311-8.
- LENCLOS, N., OPPENHEIM, C., DORMONT, D., HASBOUN, D., BAULAC, M. & MARSAULT, C. 2000. [MRI of drug-resistant epilepsies: contribution of FLAIR sequence in a series of 150 patients]. *J Neuroradiol*, 27, 164-72.
- LERNER, J. T., SALAMON, N., HAUPTMAN, J. S., VELASCO, T. R., HEMB, M., WU, J. Y., SANKAR, R., DONALD SHIELDS, W., ENGEL, J., JR., FRIED, I., CEPEDA, C., ANDRE, V. M., LEVINE, M. S., MIYATA, H., YONG, W. H., VINTERS, H. V. & MATHERN, G. W. 2009. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II

- cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia*, 50, 1310-35.
- LEVESQUE, M. F., NAKASATO, N., VINTERS, H. V. & BABB, T. L. 1991. Surgical treatment of limbic epilepsy associated with extrahippocampal lesions: the problem of dual pathology. *J Neurosurg*, 75, 364-70.
- LORING, D. W. & MEADOR, K. J. 2004. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology*, 62, 872-7.
- LORTIE, A., PLOUIN, P., CHIRON, C., DELALANDE, O. & DULAC, O. 2002. Characteristics of epilepsy in focal cortical dysplasia in infancy. *Epilepsy Res*, 51, 133-45.
- MACKAY, M. T., BECKER, L. E., CHUANG, S. H., OTSUBO, H., CHUANG, N. A., RUTKA, J., BEN-ZEEV, B., SNEAD, O. C., 3RD & WEISS, S. K. 2003. Malformations of cortical development with balloon cells: clinical and radiologic correlates. *Neurology*, 60, 580-7.
- MADAN, N. & GRANT, P. E. 2009. New directions in clinical imaging of cortical dysplasias. *Epilepsia*, 50 Suppl 9, 9-18.
- MARUSIC, P., TOMASEK, M., KRSEK, P., KRIJTOVA, H., ZARUBOVA, J., ZAMECNIK, J., MOHAPL, M., BENES, V., TICHY, M. & KOMAREK, V. 2007. Clinical characteristics in patients with hippocampal sclerosis with or without cortical dysplasia. *Epileptic Disord*, 9 Suppl 1, S75-82.
- MATHERN, G. W., ANDRES, M., SALAMON, N., CHANDRA, P. S., ANDRE, V. M., CEPEDA, C., LEVINE, M. S., LEITE, J. P., NEDER, L. & VINTERS, H. V. 2007. A hypothesis regarding the pathogenesis and epileptogenesis of pediatric cortical dysplasia and hemimegalencephaly based on MRI cerebral volumes and NeuN cortical cell densities. *Epilepsia*, 48 Suppl 5, 74-8.
- MATHERN, G. W., GIZA, C. C., YUDOVIN, S., VINTERS, H. V., PEACOCK, W. J., SHEWMON, D. A. & SHIELDS, W. D. 1999. Postoperative seizure control and antiepileptic drug use in pediatric epilepsy surgery patients: the UCLA experience, 1986-1997. *Epilepsia*, 40, 1740-9.
- MATSUDA, K., MIHARA, T., TOTTORI, T., OTUBO, T., USUI, N., BABA, K., MATSUYAMA, N. & YAGI, K. 2001. Neuroradiologic findings in focal cortical dysplasia: histologic correlation with surgically resected specimens. *Epilepsia*, 42 Suppl 6, 29-36.
- MCBRIDE, M. C., BRONSTEIN, K. S., BENNETT, B., ERBA, G., PILCHER, W. & BERG, M. J. 1998. Failure of standard magnetic resonance imaging in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 55, 346-8.
- MCGONIGAL, A., BARTOLOMEI, F., REGIS, J., GUYE, M., GAVARET, M., TREBUCHON-DA FONSECA, A., DUFOUR, H., FIGARELLA-BRANGER, D., GIRARD, N., PERAGUT, J. C. & CHAUVEL, P. 2007. Stereoelectroencephalography in presurgical assessment of MRI-negative epilepsy. *Brain*, 130, 3169-83.
- MCNALLY, K. A., PAIGE, A. L., VARGHESE, G., ZHANG, H., NOVOTNY, E. J., JR., SPENCER, S. S., ZUBAL, I. G. & BLUMENFELD, H. 2005. Localizing value of ictal-interictal SPECT analyzed by SPM (ISAS). *Epilepsia*, 46, 1450-64.
- MELLERIO, C., LABEYRIE, M.-A., CHASSOUX, F., DAUMAS-DUPORT, C., LANDRE, E., TURAK, B., ROUX, F.-X., MEDER, J.-F., DEVAUX, B. & OPPENHEIM, C. 2012. Optimizing MR Imaging Detection of Type 2 Focal Cortical Dysplasia: Best

- Criteria for Clinical Practice. *American Journal of Neuroradiology*, 33, 1932-1938.
- MIKUNI, N. & HASHIMOTO, N. 2006. A minimally invasive transsulcal approach to the paracentral inner lesion. *Minim Invasive Neurosurg*, 49, 291-5.
- MISCHEL, P. S., NGUYEN, L. P. & VINTERS, H. V. 1995. Cerebral cortical dysplasia associated with pediatric epilepsy. Review of neuropathologic features and proposal for a grading system. *J Neuropathol Exp Neurol*, 54, 137-53.
- MORRIS, H. H., MATKOVIC, Z., ESTES, M. L., PRAYSON, R. A., COMAIR, Y. G., TURNBULL, J., NAJM, I., KOTAGAL, P. & WYLLIE, E. 1998. Ganglioglioma and intractable epilepsy: clinical and neurophysiologic features and predictors of outcome after surgery. *Epilepsia*, 39, 307-13.
- NASHEF, L., FISH, D. R., GARNER, S., SANDER, J. W. & SHORVON, S. D. 1995. Sudden death in epilepsy: a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. *Epilepsia*, 36, 1187-94.
- NELISSEN, N., VAN PAESSCHEN, W., BAETE, K., VAN LAERE, K., PALMINI, A., VAN BILLOEN, H. & DUPONT, P. 2006. Correlations of interictal FDG-PET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage*, 32, 684-95.
- NIXON, J. R., HOUSER, O. W., GOMEZ, M. R. & OKAZAKI, H. 1989. Cerebral tuberous sclerosis: MR imaging. *Radiology*, 170, 869-73.
- OKA, A., KUBOTA, M., SAKAKIHARA, Y. & YANAGISAWA, M. 1998. A case of parietal lobe epilepsy with distinctive clinical and neuroradiological features. *Brain Dev*, 20, 179-82.
- OKADA, T., YAMADA, H., ITO, H., YONEKURA, Y. & SADATO, N. 2005. Magnetic field strength increase yields significantly greater contrast-to-noise ratio increase: Measured using BOLD contrast in the primary visual area. *Acad Radiol*, 12, 142-7.
- OLLENBERGER, G. P., BYRNE, A. J., BERLANGIERI, S. U., ROWE, C. C., PATHMARAJ, K., REUTENS, D. C., BERKOVIC, S. F., SCHEFFER, I. E. & SCOTT, A. M. 2005. Assessment of the role of FDG PET in the diagnosis and management of children with refractory epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32, 1311-6.
- PALMINI, A., ANDERMANN, F., OLIVIER, A., TAMPIERI, D., ROBITAILLE, Y., ANDERMANN, E. & WRIGHT, G. 1991. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol*, 30, 741-9.
- PALMINI, A., GAMBARDELLA, A., ANDERMANN, F., DUBEAU, F., DA COSTA, J. C., OLIVIER, A., TAMPIERI, D., GLOOR, P., QUESNEY, F., ANDERMANN, E. & ET AL. 1995. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol*, 37, 476-87.
- PALMINI, A., GAMBARDELLA, A., ANDERMANN, F., DUBEAU, F., DA COSTA, J. C., OLIVIER, A., TAMPIERI, D., ROBITAILLE, Y., PAGLIOLI, E., PAGLIOLI NETO, E. & ET AL. 1994. Operative strategies for patients with cortical dysplastic lesions and intractable epilepsy. *Epilepsia*, 35 Suppl 6, S57-71.
- PALMINI, A., NAJM, I., AVANZINI, G., BABB, T., GUERRINI, R., FOLDVARY-SCHAEFER, N., JACKSON, G., LUDERS, H. O., PRAYSON, R., SPREAFICO, R. & VINTERS, H. V. 2004. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*, 62, S2-8.

- PAPANICOLAOU, A. C., SIMOS, P. G., CASTILLO, E. M., BREIER, J. I., SARKARI, S., PATARAIA, E., BILLINGSLEY, R. L., BUCHANAN, S., WHELESS, J., MAGGIO, V. & MAGGIO, W. W. 2004. Magnetocephalography: a noninvasive alternative to the Wada procedure. *J Neurosurg*, 100, 867-76.
- PARK CK, K. S., WANG KC, HWANG YS, KIM KJ, CHAE JH, CHI JG, CHOE GY, KIM NR, CHO BK 2006. Surgical outcome and prognostic factors of pediatric epilepsy caused by cortical dysplasia. *Childs Nerv Syst*, 22, 586-92.
- PEACOCK WJ, C. Y., CHUGANI HT, SHEWMON DA, SHIELDS WD 1991. Epilepsy surgery in childhood. In: Luders HO, ed. *Epilepsy Surgery*. New York, NY: Raven Press, 589-598.
- PELL, G. S., BRIELLMANN, R. S., PARDOE, H., ABBOTT, D. F. & JACKSON, G. D. 2008. Composite voxel-based analysis of volume and T2 relaxometry in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 39, 1151-61.
- PHAL, P. M., USMANOV, A., NESBIT, G. M., ANDERSON, J. C., SPENCER, D., WANG, P., HELWIG, J. A., ROBERTS, C. & HAMILTON, B. E. 2008. Qualitative comparison of 3-T and 1.5-T MRI in the evaluation of epilepsy. *AJR Am J Roentgenol*, 191, 890-5.
- POWELL, G. E., POLKEY, C. E. & CANAVAN, A. G. 1987. Lateralisation of memory functions in epileptic patients by use of the sodium amytal (Wada) technique. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50, 665-72.
- PRAYSON, R. A., REITH, J. D. & NAJM, I. M. 1996. Mesial temporal sclerosis. A clinicopathologic study of 27 patients, including 5 with coexistent cortical dysplasia. *Arch Pathol Lab Med*, 120, 532-6.
- RAKIC, P. 1988a. Defects of neuronal migration and the pathogenesis of cortical malformations. *Prog Brain Res*, 73, 15-37.
- RAKIC, P. 1988b. Specification of cerebral cortical areas. *Science*, 241, 170-6.
- RASTOGI, S., LEE, C. & SALAMON, N. 2008. Neuroimaging in pediatric epilepsy: a multimodality approach. *Radiographics*, 28, 1079-95.
- RAYBAUD, C. & WIDJAJA, E. 2011. Development and dysgenesis of the cerebral cortex: malformations of cortical development. *Neuroimaging Clin N Am*, 21, 483-543, vii.
- RAYMOND, A. A., FISH, D. R., SISODIYA, S. M., ALSANJARI, N., STEVENS, J. M. & SHORVON, S. D. 1995. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain*, 118 (Pt 3), 629-60.
- RAYMOND, A. A., FISH, D. R., STEVENS, J. M., COOK, M. J., SISODIYA, S. M. & SHORVON, S. D. 1994. Association of hippocampal sclerosis with cortical dysgenesis in patients with epilepsy. *Neurology*, 44, 1841-5.
- RICCI, P. E., KARIS, J. P., HEISERMAN, J. E., FRAM, E. K., BICE, A. N. & DRAYER, B. P. 1998. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography? *AJNR Am J Neuroradiol*, 19, 407-13.

- RICHARDSON, M. P., KOEPP, M. J., BROOKS, D. J., FISH, D. R. & DUNCAN, J. S. 1996. Benzodiazepine receptors in focal epilepsy with cortical dysgenesis: an 11C-flumazenil PET study. *Ann Neurol*, 40, 188-98.
- RIEDERER, S. J., JACK, C. R., GRIMM, R. C., RYDBERG, J. N. & SLAVIN, G. S. 1995. New technical developments in magnetic resonance imaging of epilepsy. *Magn Reson Imaging*, 13, 1095-8.
- ROSCHMANN, P. 1987. Radiofrequency penetration and absorption in the human body: limitations to high-field whole-body nuclear magnetic resonance imaging. *Med Phys*, 14, 922-31.
- ROWLAND, N. C., ENGLLOT, D. J., CAGE, T. A., SUGHRUE, M. E., BARBARO, N. M. & CHANG, E. F. 2012. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *J Neurosurg*, 116, 1035-41.
- RUGG-GUNN, F. J., BOULBY, P. A., SYMMS, M. R., BARKER, G. J. & DUNCAN, J. S. 2006. Imaging the neocortex in epilepsy with double inversion recovery imaging. *Neuroimage*, 31, 39-50.
- RUGG-GUNN, F. J., ERIKSSON, S. H., SYMMS, M. R., BARKER, G. J. & DUNCAN, J. S. 2001. Diffusion tensor imaging of cryptogenic and acquired partial epilepsies. *Brain*, 124, 627-36.
- RUGG-GUNN, F. J., ERIKSSON, S. H., SYMMS, M. R., BARKER, G. J., THOM, M., HARKNESS, W. & DUNCAN, J. S. 2002. Diffusion tensor imaging in refractory epilepsy. *Lancet*, 359, 1748-51.
- RYVLIN, P., BOUVARD, S., LE BARS, D., DE LAMERIE, G., GREGOIRE, M. C., KAHANE, P., FROMENT, J. C. & MAUGUIERE, F. 1998. Clinical utility of flumazenil-PET versus [18F]fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospective study in 100 patients. *Brain*, 121 (Pt 11), 2067-81.
- SAINI, J., SINGH, A., KESAVADAS, C., THOMAS, B., RATHORE, C., BAHULEYAN, B., RADHAKRISHNAN, A. & RADHAKRISHNAN, K. 2010. Role of three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery (3D FLAIR) and proton density magnetic resonance imaging for the detection and evaluation of lesion extent of focal cortical dysplasia in patients with refractory epilepsy. *Acta Radiol*, 51, 218-25.
- SALAMON, N., KUNG, J., SHAW, S. J., KOO, J., KOH, S., WU, J. Y., LERNER, J. T., SANKAR, R., SHIELDS, W. D., ENGEL, J., JR., FRIED, I., MIYATA, H., YONG, W. H., VINTERS, H. V. & MATHERN, G. W. 2008. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology*, 71, 1594-601.
- SALANOVA, V., MARKAND, O. & WORTH, R. 2004. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand*, 109, 126-31.
- SALMENPERA, T. M., SYMMS, M. R., RUGG-GUNN, F. J., BOULBY, P. A., FREE, S. L., BARKER, G. J., YOUSRY, T. A. & DUNCAN, J. S. 2007. Evaluation of quantitative magnetic resonance imaging contrasts in MRI-negative refractory focal epilepsy. *Epilepsia*, 48, 229-37.
- SALMOND, C. H., ASHBURNER, J., VARGHA-KHADEM, F., CONNELLY, A., GADIAN, D. G. & FRISTON, K. J. 2002. Distributional assumptions in voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 17, 1027-30.
- SANDER, J. W. 2003. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*, 16, 165-70.

- SANKAR, R., CURRAN, J. G., KEVILL, J. W., RINTAHAKA, P. J., SHEWMON, D. A. & VINTERS, H. V. 1995. Microscopic cortical dysplasia in infantile spasms: evolution of white matter abnormalities. *American Journal of Neuroradiology*, 16, 1265-72.
- SAVIC, I., ALTSHULER, L., PASSARO, E., BAXTER, L. & ENGEL, J., JR. 1996. Localized cerebellar hypometabolism in patients with complex partial seizures. *Epilepsia*, 37, 781-7.
- SCHOENWOLF, G.C., BLEYL, S.B., BRAUER, P.R. & FRANCIS-WEST, P.H. 2009. Larsen's Human Embriology. *Elsevier Churchill Livingstone*.
- SHAHAR, E., GOLDSHER, D., GENIZI, J., RAVID, S. & KEIDAR, Z. 2008. Intractable gelastic seizures during infancy: ictal positron emission tomography (PET) demonstrating epileptiform activity within the hypothalamic hamartoma. *J Child Neurol*, 23, 235-9.
- SHIELDS, W. D., SHEWMON, D. A., CHUGANI, H. T. & PEACOCK, W. J. 1992. Treatment of infantile spasms: medical or surgical? *Epilepsia*, 33 Suppl 4, S26-31.
- SIEGEL, A. M., CASCINO, G. D., ELGER, C. E., DEVINSKY, O., LAFF, R., NAJJAR, S., SPERLING, M. R., LORUSSO, G., COSSU, M., URBACH, H., ARONICA, E., MEYER, F. B., SCHEITHAUER, B. W., DUBEAU, F. & ANDERMANN, F. 2005. Adult-onset epilepsy in focal cortical dysplasia of Taylor type. *Neurology*, 64, 1771-4.
- SISODIYA, S. M. 2000. Surgery for malformations of cortical development causing epilepsy. *Brain*, 123 (Pt 6), 1075-91.
- SISODIYA, S. M. 2004. Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy. *Lancet Neurol*, 3, 29-38.
- SISODIYA, S. M., FAUSER, S., CROSS, J. H. & THOM, M. 2009. Focal cortical dysplasia type II: biological features and clinical perspectives. *Lancet Neurol*, 8, 830-43.
- SOOD, S. & CHUGANI, H. T. 2006. Functional neuroimaging in the preoperative evaluation of children with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv Syst*, 22, 810-20.
- SPANAKI, M. V., SPENCER, S. S., CORSI, M., MACMULLAN, J., SEIBYL, J. & ZUBAL, I. G. 1999. Sensitivity and specificity of quantitative difference SPECT analysis in seizure localization. *J Nucl Med*, 40, 730-6.
- SPENCER, S. S. 1994. The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia*, 35 Suppl 6, S72-89.
- SPERLING MR, A. A., REIVICH M, FRENCH JA, O'CONNOR MJ 1995. False lateralization of temporal lobe epilepsy with FDG positron emission tomography. *epilepsia*, 36, 772-7.
- SPERLING, M. R., FELDMAN, H., KINMAN, J., LIPORACE, J. D. & O'CONNOR, M. J. 1999. Seizure control and mortality in epilepsy. *Ann Neurol*, 46, 45-50.
- SPREAFICO, R. & BLUMCKE, I. 2010. Focal Cortical Dysplasias: clinical implication of neuropathological classification systems. *Acta Neuropathol*, 120, 359-67.
- SPREAFICO, R., PASQUIER, B., MINOTTI, L., GARBELLI, R., KAHANE, P., GRAND, S., BENABID, A. L., TASSI, L., AVANZINI, G., BATTAGLIA, G. & MUNARI, C. 1998. Immunocytochemical investigation on dysplastic human tissue from epileptic patients. *Epilepsy Res*, 32, 34-48.

- STRANDBERG, M., LARSSON, E. M., BACKMAN, S. & KALLEN, K. 2008. Pre-surgical epilepsy evaluation using 3T MRI. Do surface coils provide additional information? *Epileptic Disord*, 10, 83-92.
- SYMMS, M., JAGER, H. R., SCHMIERER, K. & YOUSRY, T. A. 2004. A review of structural magnetic resonance neuroimaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 1235-44.
- SZABO, C. A. & WYLLIE, E. 1993. Intracarotid amobarbital testing for language and memory dominance in children. *Epilepsy Res*, 15, 239-46.
- TAILLIBERT, S., OPPENHEIM, C., BAULAC, M., DORMONT, D., MARSAULT, C., CABANIS, E. A. & TOURBAH, A. 1999. Yield of fluid-attenuated inversion recovery in drug-resistant focal epilepsy with noninformative conventional magnetic resonance imaging. *Eur Neurol*, 41, 64-72.
- TANRIVERDI, T., AJLAN, A., POULIN, N. & OLIVIER, A. 2009. Morbidity in epilepsy surgery: an experience based on 2449 epilepsy surgery procedures from a single institution. *J Neurosurg*, 110, 1111-23.
- TASSI, L., COLOMBO, N., GARBELLI, R., FRANCIONE, S., LO RUSSO, G., MAI, R., CARDINALE, F., COSSU, M., FERRARIO, A., GALLI, C., BRAMERIO, M., CITTERIO, A. & SPREAFICO, R. 2002. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*, 125, 1719-32.
- TASSI, L., GARBELLI, R., COLOMBO, N., BRAMERIO, M., LO RUSSO, G., DELEO, F., MILESI, G. & SPREAFICO, R. 2010. Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology. *Epileptic Disord*, 12, 181-91.
- TASSI L., MERONI A., DELEO F., VILLANI F., MAI R., RUSSO G.L., COLOMBO N., AVANZINI G., FALCONE C., BRAMERIO M., CITTERIO A., GARBELLI R. & SPREAFICO R. 2009. Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients. *Epileptic Disord*, 11, 281-92.
- TASSI, L., PASQUIER, B., MINOTTI, L., GARBELLI, R., KAHANE, P., BENABID, A. L., BATTAGLIA, G., MUNARI, C. & SPREAFICO, R. 2001. Cortical dysplasia: electroclinical, imaging, and neuropathologic study of 13 patients. *Epilepsia*, 42, 1112-23.
- TAYLOR, D. C., FALCONER, M. A., BRUTON, C. J. & CORSELLIS, J. A. 1971. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 34, 369-87.
- TELLEZ-ZENTENO, J. F., HERNANDEZ RONQUILLO, L., MOIEN-AFSHARI, F. & WIEBE, S. 2010. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*, 89, 310-8.
- THOM, M., ERIKSSON, S., MARTINIAN, L., CABOCLO, L. O., MCEVOY, A. W., DUNCAN, J. S. & SISODIYA, S. M. 2009. Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: neuropathological features. *J Neuropathol Exp Neurol*, 68, 928-38.
- THOM, M., HARDING, B. N., LIN, W. R., MARTINIAN, L., CROSS, H. & SISODIYA, S. M. 2003. Cajal-Retzius cells, inhibitory interneuronal populations and neuropeptide Y expression in focal cortical dysplasia and microdysgenesis. *Acta Neuropathol*, 105, 561-9.
- THOM, M., HOLTON, J. L., D'ARRIGO, C., GRIFFIN, B., BECKETT, A., SISODIYA, S., ALEXIOU, D. & SANDER, J. W. 2000. Microdysgenesis with abnormal cortical

- myelinated fibres in temporal lobe epilepsy: a histopathological study with calbindin D-28-K immunohistochemistry. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 26, 251-7.
- TUCH, D. S., REESE, T. G., WIEGELL, M. R., MAKRIS, N., BELLIVEAU, J. W. & WEDEEN, V. J. 2002. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magn Reson Med*, 48, 577-82.
- URBACH, H. 2005. Imaging of the epilepsies. *Eur Radiol*, 15, 494-500.
- URBACH, H., HATTINGEN, J., VON OERTZEN, J., LUYKEN, C., CLUSMANN, H., KRAL, T., KURTHEN, M., SCHRAMM, J., BLUMCKE, I. & SCHILD, H. H. 2004. MR imaging in the presurgical workup of patients with drug-resistant epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25, 919-26.
- URBACH, H., SCHEFFLER, B., HEINRICHSMEIER, T., VON OERTZEN, J., KRAL, T., WELLMER, J., SCHRAMM, J., WIESTLER, O. D. & BLUMCKE, I. 2002. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: a clinicopathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable postsurgical outcome. *Epilepsia*, 43, 33-40.
- USUI, N., MATSUDA, K., MIHARA, T., TOTTORI, T., OHTSUBO, T., BABA, K., MATSUYAMA, N., INOUE, Y., YAGI, K., KAJITA, Y. & YOSHIDA, J. 2001. MRI of cortical dysplasia--correlation with pathological findings. *Neuroradiology*, 43, 830-7.
- VAN DER KNAAP, M. S. & VALK, J. 1988. Classification of congenital abnormalities of the CNS. *AJNR Am J Neuroradiol*, 9, 315-26.
- VAN DER KOLK, A. G., HENDRIKSE, J. & LUIJTEN, P. R. 2012. Ultrahigh-field magnetic resonance imaging: the clinical potential for anatomy, pathogenesis, diagnosis, and treatment planning in brain disease. *Neuroimaging Clin N Am*, 22, 343-62, xii.
- VAN EMPELEN, R., JENNEKENS-SCHINKEL, A., VAN RIJEN, P. C., HELDERS, P. J. & VAN NIEUWENHUIZEN, O. 2005. Health-related quality of life and self-perceived competence of children assessed before and up to two years after epilepsy surgery. *Epilepsia*, 46, 258-71.
- VAN ESSEN, D. C. 1997. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature*, 385, 313-8.
- VAN PAESSCHEN, W., DUPONT, P., SUNAERT, S., GOFFIN, K. & VAN LAERE, K. 2007a. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 20, 194-202.
- VAN PAESSCHEN, W., PORKE, K., FANNES, K., VANDENBERGHE, R., PALMINI, A., VAN LAERE, K. & DUPONT, P. 2007b. Cognitive deficits during status epilepticus and time course of recovery: a case report. *Epilepsia*, 48, 1979-83.
- VASCONCELLOS, E., WYLLIE, E., SULLIVAN, S., STANFORD, L., BULACIO, J., KOTAGAL, P. & BINGAMAN, W. 2001. Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizure onset. *Epilepsia*, 42, 268-74.
- VERA, P., KAMINSKA, A., CIEUTA, C., HOLLO, A., STIEVENART, J. L., GARDIN, I., VILLE, D., MANGIN, J. F., PLOUIN, P., DULAC, O. & CHIRON, C. 1999. Use of subtraction ictal SPECT co-registered to MRI for optimizing the localization of seizure foci in children. *J Nucl Med*, 40, 786-92.

- VINTERS, H. V. 2002. Histopathology of brain tissue from patients with infantile spasms. *Int Rev Neurobiol*, 49, 63-76.
- VINTERS, H. V., FISHER, R. S., CORNFORD, M. E., MAH, V., SECOR, D. L., DE ROSA, M. J., COMAIR, Y. G., PEACOCK, W. J. & SHIELDS, W. D. 1992. Morphological substrates of infantile spasms: studies based on surgically resected cerebral tissue. *Childs Nerv Syst*, 8, 8-17.
- VLAARDINGERBROEK, M. 1999. Magnetic Resonance Imaging: Theory and Practice. In: *Magnetic Resonance Imaging: Theory and Practice*, New York, NY, Springer-Verlag.
- VON OERTZEN, J., URBACH, H., JUNGBLUTH, S., KURTHEN, M., REUBER, M., FERNANDEZ, G. & ELGER, C. E. 2002. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73, 643-7.
- VON OERTZEN TJ, M. F., URBACH H, REICHMANN K, KOENIG R, CLUSMANN H, BIRSACK HJ, ELGER CE 2011. Prospective use of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) in presurgical evaluation of epilepsy. *Epilepsia*, 52, 2239-48.
- WAGNER J, U. H., NIEHUSMANN P, VON LEHE M, ELGER CE, WELLMER J 2011a. Focal cortical dysplasia type IIb: completeness of cortical, not subcortical, resection is necessary for seizure freedom. *Epilepsia*, 52, 1418-24.
- WAGNER J, W. B., URBACH H, ELGER CE, HUPPERTZ HJ 2011b. Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. *Brain*, 134, 2844-54.
- WATTJES, M. P., LUTTERBEY, G. G., GIESEKE, J., TRABER, F., KLOTZ, L., SCHMIDT, S. & SCHILD, H. H. 2007. Double inversion recovery brain imaging at 3T: diagnostic value in the detection of multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28, 54-9.
- WATTJES, M. P., LUTTERBEY, G. G., HARZHEIM, M., GIESEKE, J., TRABER, F., KLOTZ, L., KLOCKGETHER, T. & SCHILD, H. H. 2006. Higher sensitivity in the detection of inflammatory brain lesions in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis using high field MRI: an intraindividual comparison of 1.5 T with 3.0 T. *Eur Radiol*, 16, 2067-73.
- WEIL, S., NOACHTAR, S., ARNOLD, S., YOUSRY, T. A., WINKLER, P. A. & TATSCH, K. 2001. Ictal ECD-SPECT differentiates between temporal and extratemporal epilepsy: confirmation by excellent postoperative seizure control. *Nucl Med Commun*, 22, 233-7.
- WETJEN, N. M., MARSH, W. R., MEYER, F. B., CASCINO, G. D., SO, E., BRITTON, J. W., STEAD, S. M. & WORRELL, G. A. 2009. Intracranial electroencephalography seizure onset patterns and surgical outcomes in nonlesional extratemporal epilepsy. *J Neurosurg*, 110, 1147-52.
- WIDDESS-WALSH, P., KELLINGHAUS, C., JEHA, L., KOTAGAL, P., PRAYSON, R., BINGAMAN, W. & NAJM, I. M. 2005. Electro-clinical and imaging characteristics of focal cortical dysplasia: correlation with pathological subtypes. *Epilepsy Res*, 67, 25-33.
- WIDJAJA, E., ZAREI MAHMOODABADI, S., OTSUBO, H., SNEAD, O. C., HOLOWKA, S., BELLS, S. & RAYBAUD, C. 2009. Subcortical alterations in tissue microstructure

- adjacent to focal cortical dysplasia: detection at diffusion-tensor MR imaging by using magnetoencephalographic dipole cluster localization. *Radiology*, 251, 206-15.
- WIESHMANN, U. C., FREE, S. L., EVERITT, A. D., BARTLETT, P. A., BARKER, G. J., TOFTS, P. S., DUNCAN, J. S., SHORVON, S. D. & STEVENS, J. M. 1996. Magnetic resonance imaging in epilepsy with a fast FLAIR sequence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61, 357-61.
- WIGGINS, G. C., TRIANTAFYLLOU, C., POTTHAST, A., REYKOWSKI, A., NITTKA, M. & WALD, L. L. 2006. 32-channel 3 Tesla receive-only phased-array head coil with soccer-ball element geometry. *Magn Reson Med*, 56, 216-23.
- WILKE, M., KASSUBEK, J., ZIYEH, S., SCHULZE-BONHAGE, A. & HUPPERTZ, H. J. 2003. Automated detection of gray matter malformations using optimized voxel-based morphometry: a systematic approach. *Neuroimage*, 20, 330-43.
- WOERMANN, F. G. & VOLLMAR, C. 2009. Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav*, 15, 40-9.
- WON, H. J., CHANG, K. H., CHEON, J. E., KIM, H. D., LEE, D. S., HAN, M. H., KIM, I. O., LEE, S. K. & CHUNG, C. K. 1999. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20, 593-9.
- WOO, C. L., CHUANG, S. H., BECKER, L. E., JAY, V., OTSUBO, H., RUTKA, J. T. & SNEAD, O. C., 3RD 2001. Radiologic-pathologic correlation in focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly in 18 children. *Pediatr Neurol*, 25, 295-303.
- WYLLIE, E. 1998. Surgical treatment of epilepsy in children. *Pediatr Neurol*, 19, 179-88.
- WYLLIE, E., COMAIR, Y. G., KOTAGAL, P., BULACIO, J., BINGAMAN, W. & RUGGIERI, P. 1998. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol*, 44, 740-8.
- WYLLIE, E., LACHHWANI, D. K., GUPTA, A., CHIRLA, A., COSMO, G., WORLEY, S., KOTAGAL, P., RUGGIERI, P. & BINGAMAN, W. E. 2007. Successful surgery for epilepsy due to early brain lesions despite generalized EEG findings. *Neurology*, 69, 389-97.

CONCLUSIONES

1. La RM de 3T con antena multicanal es más eficiente que la RM de 1,5T, mejorando la detección y tipificación de las DCF

En esta serie pediátrica de 72 casos, **la primera que se ha estudiado en su totalidad con RM de 3T y PET-FDG corregistrados**, se demuestra que la RM de 1,5T tiene menor sensibilidad que la RM de 3T en las DCF. La RM de 3T mejora la sensibilidad, tanto en DCF tipo I como en las DCF tipo II, sobre todo en las menores de 2 cm.

La mejor identificación de alteraciones estructurales (no sólo gracias a una RM más eficiente, sino mediante la lectura por Neurorradiólogos con experiencia en epilepsia) disminuye la necesidad de PET-FDG, optimizando el coste del diagnóstico y evitando exposiciones innecesarias a radiaciones ionizantes, lo cual es especialmente importante en niños.

La mejor detección de pequeñas alteraciones yuxtacorticales en la RM de 3T, permite mejorar significativamente la diferenciación con RM entre DCF tipo I y II, lo cual tiene implicaciones importantes en la planificación quirúrgica y en el pronóstico post-quirúrgico, ya que las DCF tipo II, más delimitables con RM, pueden ser resecadas en su totalidad más fácilmente, mejorando el resultado quirúrgico.

Los pacientes epilépticos pueden estudiarse mediante una RM de 1,5T con un protocolo específico de epilepsia. No obstante, en los casos con epilepsia refractaria y RM de 1,5T negativa, debe considerarse la realización de una RM de 3T. En niños con crisis focales refractarias, en los que hay una alta incidencia de DCF, sería recomendable comenzar con una RM de 3T, para evitar nuevas sedaciones y exploraciones más costosas o cruentas.

2. Las DCF provocan habitualmente hipometabolismo en el PET aislado, lo que ayuda a detectar algunas lesiones no visibles en RM, especialmente las mayores de 2 cm, que suelen ser DCF tipo I. Ocasionalmente puede haber hipermetabolismo, lo que puede dificultar la interpretación de los resultados. Es recomendable supervisar con EEG la fase de captación del radiofármaco.

El PET aislado es más sensible que la RM de 1,5T en DCF, y respecto a la RM de 3T, puede detectar algunas DCF tipo I no visibles en ésta, pero es muy poco sensible en lesiones menores de 2 cm, por lo que, en caso de duda, debe fusionarse con la RM.

Ante una RM de 1,5T negativa sería recomendable valorar primero la realización de una RM de 3T, pero si ésta no es accesible, la alternativa sería realizar un PET y fusionarlo con la RM de 1,5T. Al menos en niños, cuando se realiza un PET-FDG, hay que considerar la posibilidad de hipermetabolismo, por lo que se recomienda supervisar con EEG la fase de captación del radiofármaco, y recordar que el hipermetabolismo puede dar lugar a falsos negativos en DCF, pero cuando es evidente tiene gran valor localizador.

3. La fusión PET-RM es la técnica más sensible en DCF y detecta la mayoría de las lesiones no visibles con RM o PET, especialmente las menores de 2 cm

La fusión PET-RM permite identificar alteraciones funcionales no detectadas en el PET aislado y hace posible revisar pequeñas alteraciones estructurales que pueden pasar desapercibidas en la RM, incluso con 3T.

Este trabajo demuestra fehacientemente la utilidad de la fusión PET-RM, que mejora tanto el rendimiento de la RM como del PET, y se convierte en la técnica más sensible en DCF, por lo que es una herramienta que debe tenerse siempre presente en pacientes con epilepsia refractaria, especialmente en niños, en los que la DCF es la causa más frecuente. En pacientes con epilepsia refractaria y RM negativa, debe considerarse la realización de un PET-FDG corregistrado con la RM.

4. El análisis de la RM de 3T y el PET-FDG corregistrado permiten relacionar la alteración estructural y funcional, lo que ayuda a identificar mejor el tipo y la extensión de la DCF.

La relación entre la extensión de la alteración estructural y funcional, además de la semiología en la RM de 3T, aporta información relevante para diferenciar entre DCF tipo I y II, ya en que las DCF tipo II suele haber coincidencia entre la alteración estructural y funcional, al contrario de las DCF tipo I en las que la alteración funcional suele extenderse más allá de la estructural. Además, en los casos indeterminados, sobre todo los que se presentan con engrosamiento cortical sin alteración en la sustancia blanca, es posible delimitar la lesión, lo que podría disminuir la necesidad de EEG invasivo y mejorar la planificación quirúrgica. Teniendo en cuenta que la resección total de la DCF es el factor más importante de cara al resultado quirúrgico, la RM de 3T con PET-FDG corregistrado es una herramienta que debe considerarse ante una DCF con características poco específicas.

5. La DCF-FS es un subtipo frecuente, aunque escasamente diagnosticado en RM y PET, que se detecta en el 100% de los casos fusionando la RM de 3T y el PET-FDG

La DCF-FS se ha detectado más frecuentemente en esta serie, en la que solamente hay un caso con imagen negativa, y abundan las lesiones pequeñas, lo que sugiere que es una lesión que ha sido escasamente diagnosticada. El conocimiento de sus características específicas en RM y el aumento en la calidad de imagen, así como la fusión PET-RM, permite diagnosticarla correctamente. La detección de estas lesiones es muy importante, ya que son una causa relativamente frecuente de crisis refractarias y con una resección limitada al fondo del surco la mayor parte de los pacientes quedan libres de crisis. La DCF-FS debe sospecharse siempre ante un paciente con crisis refractarias y RM y PET aislados negativos, y es una de las principales indicaciones de la fusión PET-RM.

ANEXO I

TABLAS DE DATOS

Los datos aportados en las siguientes Tablas complementan las descripciones de subcapítulos específicos de los Resultados.

COMPARACIÓN DE TÉCNICAS

Rendimiento Comparativo y Mejor Combinación de Técnicas

RM de 1.5T vs RM de 3T

Displasia según lectura inicial de RM3T * Displasia según lectura de RM1,5T por experto				
		Displasia según lectura de RM1.5T por experto		Total
		No	Sí	
Displasia según lectura inicial de RM3T	No	12	0	12
	Sí	13	25	38
Total		25	25	50

Chi-Square Tests		
	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		,000 ^a
N of Valid Cases	50	
a. Binomial distribution used.		

RM de 3T en primera lectura vs segunda lectura tras fusión PET-RM

Displasia según lectura inicial de RM3T * Displasia según lectura de RM3T tras PET				
		Displasia según lectura de RM3T tras PET		Total
		No	Sí	
Displasia según lectura inicial de RM3T	No	3	9	12
	Sí	0	38	38
Total		3	47	50

Chi-Square Tests		
	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		,004 ^a
N of Valid Cases	50	
a. Binomial distribution used.		

RM (1,5T y 3T) vs PET

Displasia según lectura inicial de RM3T * Displasia según PET				
		Displasia según PET		Total
		No	Sí	
Displasia según lectura inicial de RM3T	No	6	6	12
	Sí	11	27	38
Total		17	33	50

Chi-Square Tests		
	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		,332 ^a
N of Valid Cases	50	
a. Binomial distribution used.		

Displasia según PET * Displasia según lectura de RM1,5T por experto				
		Displasia según lectura de RM1,5T por experto		Total
		No	Sí	
Displasia según PET	No	11	6	17
	Sí	14	19	33
Total		25	25	50

Chi-Square Tests		
	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		,115 ^a
N of Valid Cases	50	

Fusión PET-RM vs RM y vs PET

Displasia según lectura inicial de RM3T * Displasia según fusión de PET y RM				
		Displasia según fusión de PET y RM		Total
		No	Sí	
Displasia según lectura inicial de RM3T	No	1	11	12
	Sí	0	38	38
Total		1	49	50

Chi-Square Tests		
	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		,001 ^a
N of Valid Cases	50	

Displasia según lectura de RM3T tras PET * Displasia según lectura de RM1,5T por experto				
		Displasia según lectura de RM1,5T por experto		Total
		No	Sí	
Displasia según lectura de RM3T tras PET	No	3	0	3
	Sí	22	25	47
Total		25	25	50

Chi-Square Tests		
	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		,000 ^a
N of Valid Cases	50	

Displasia según lectura de RM3T tras PET * Displasia según fusión de PET y RM				
		Displasia según fusión de PET y RM		Total
		No	Sí	
Displasia según lectura de RM3T tras PET	No	1	2	3
	Sí	0	47	47
Total		1	49	50

Chi-Square Tests		
	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		,500 ^a
N of Valid Cases	50	

Displasia según PET * Displasia según fusión de PET y RM				
		Displasia según fusión de PET y RM		Total
		No	Sí	
Displasia según PET	No	1	16	17
	Sí	0	33	33
Total		1	49	50

Chi-Square Tests		
	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		,000 ^a
N of Valid Cases	50	
a. Binomial distribution used.		

RM y PET vs fusión PET-RM

Displasia según RM1,5T y PET combinados * Displasia según fusión de PET y RM				
		Displasia según fusión de PET y RM		Total
		No	Sí	
Displasia según RM1,5T y PET combinados	No	1	13	14
	Sí	0	36	36
Total		1	49	50

Chi-Square Tests		
	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		,000 ^a
N of Valid Cases	50	
a. Binomial distribution used.		

Displasia según RM1,5T y PET combinados * Displasia según lectura inicial de RM3T				
		Displasia según lectura inicial de RM3T		Total
		No	Sí	
Displasia según RM1,5T y PET combinados	No	6	8	14
	Sí	6	30	36
Total		12	38	50

Chi-Square Tests		
	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		,791 ^a
N of Valid Cases	50	
a. Binomial distribution used.		

Displasia según RM3T y PET combinados * Displasia según fusión de PET y RM				
		Displasia según fusión de PET y RM		Total
		No	Sí	
Displasia según RM3T y PET combinados	0	1	5	6
	1	0	44	44
Total		1	49	50

Chi-Square Tests		
	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		,063 ^a
N of Valid Cases	50	

PORCENTAJES DE DETECCIÓN SEGÚN EL TIPO DE DCF

Efecto del Tamaño

Crosstab				
		Displasia según lectura de RM1,5T por experto		Total
		No	Sí	
Tamaño superior a 2 cm	No	10	6	16
	Sí	4	9	13
Total		14	15	29

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,892 ^a	1	,089		
Continuity Correction ^b	1,761	1	,185		
Likelihood Ratio	2,950	1	,086		
Fisher's Exact Test				,139	,092
Linear-by-Linear Association	2,792	1	,095		
N of Valid Cases	29				
a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,28.					
b. Computed only for a 2x2 table					

Crosstab				
		Displasia según lectura inicial de RM3T		Total
		No	Sí	
Tamaño superior a 2cm	No	5	11	16
	Sí	0	13	13
Total		5	24	29

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,909 ^a	1	,027		
Continuity Correction ^b	2,963	1	,085		
Likelihood Ratio	6,787	1	,009		
Fisher's Exact Test				,048	,037
Linear-by-Linear Association	4,740	1	,029		
N of Valid Cases	29				
a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,24.					
b. Computed only for a 2x2 table					

Crosstab				
		Displasia según PET		Total
		No	Sí	
Tamaño superior a 2 cm	No	12	4	16
	Sí	1	12	13
Total		13	16	29

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	13,138 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	10,557	1	,001		
Likelihood Ratio	14,846	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	12,685	1	,000		
N of Valid Cases	29				
a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,83.					
b. Computed only for a 2x2 table					

Crosstab			
		Displasia según fusión de PET y RM	Total
		Sí	
Tamaño superior a 2 cm	No	16	16
	Sí	13	13
Total		29	29

Chi-Square Tests	
	Value
Pearson Chi-Square	. ^a
N of Valid Cases	29
a. No statistics are computed because Displasia según fusión de PET y RM is a constant.	

SEMIOLÓGÍADiagnóstico diferencial de las DCF Tipo I y II*Regresión Lineal – Mejor Combinación de Signos*

Modelos	Patrón de resultados	Probabilidad predicha	Tipo de displasia predicho
HYC + B + TMT	0 0 0	0,850	1
	1 0 0	-	-
	0 1 0	0,593	1
	0 0 1	-	-
	1 1 0	0,139	2
	1 0 1	-	-
	0 1 1	0,191	2
	1 1 1	0,025	2
HYC + B	0 0	0,850	1
	1 0	-	-
	0 1	0,568	1
	1 1	0,071	2
HYC + TMT	0 0	0,681	1
	1 0	0,141	2
	0 1	0,215	2
	1 1	0,021	2
HYC	0	0,661	1
	1	0,071	2